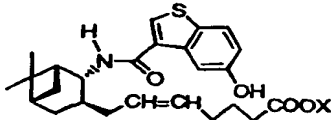


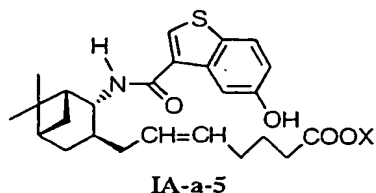


PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|   |           |  |
|---|-----------|--|
| <p>(51) 国際特許分類6<br/>A61K 45/00, 31/38 // C07D 333/68</p>  | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号<br/>WO99/62555</p> <p>(43) 国際公開日<br/>1999年12月9日 (09.12.99)</p>  |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02820</p> <p>(22) 国際出願日 1999年5月28日 (28.05.99)</p> <p>(30) 優先権データ<br/>特願平10/154332 1998年6月3日 (03.06.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI &amp; CO., LTD.) [JP/JP]<br/>〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号<br/>Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および<br/>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)<br/>有村昭典 (ARIMURA, Akinori) [JP/JP]<br/>〒558-0041 大阪府大阪市住吉区南住吉1-7-32-304 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人<br/>弁理士 山内秀晃 (YAMAUCHI, Hideaki)<br/>〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号<br/>塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)</p>                                     |           | <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類<br/>国際調査報告書</p> |
| <p>(54) Title: REMEDIES FOR ITCHING CONTAINING PGD<sub>2</sub> ANTAGONISTS</p> <p>(54) 発明の名称 PGD<sub>2</sub>拮抗剤を含有する痒みの治療剤</p> <div style="text-align: center;">  <p>( IA-a-5 )</p> </div> <p>(57) Abstract<br/>PGD<sub>2</sub> antagonists, for example, compounds represented by general formula (IA-a-5), pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of the same which have an excellent effect of preventing or treating itching and therefore are useful as drugs.</p> |           |  |

PGD<sub>2</sub>拮抗剤、例えば、式(IA-a-5)：



で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物が、優れた痒みの予防作用または治療作用を有し、医薬品として有用な化合物であることを見出した。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|    |              |     |         |    |                   |    |            |
|----|--------------|-----|---------|----|-------------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦     | DM  | ドミニカ    | KZ | カザフスタン            | RU | ロシア        |
| AL | アルバニア        | EES | エストニア   | LC | セントルシア            | SD | スーダン       |
| AM | アルメニア        | ES  | スペイン    | LI | リヒテンシュタイン         | SE | スウェーデン     |
| AT | オーストリア       | FI  | フィンランド  | LK | スリ・ランカ            | SG | シンガポール     |
| AU | オーストラリア      | FR  | フランス    | LR | リベリア              | SI | スロヴェニア     |
| AZ | アゼルバイジャン     | GA  | ガボン     | LS | レソト               | SK | スロヴァキア     |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB  | 英国      | LT | リトアニア             | SL | シエラ・レオネ    |
| BB | バルバドス        | GD  | グレナダ    | LU | ルクセンブルグ           | SN | セネガル       |
| BE | ベルギー         | GE  | グルジア    | LV | ラトヴィア             | SZ | スワジランド     |
| BF | ブルキナ・ファソ     | GH  | ガーナ     | MA | モロッコ              | TD | チャード       |
| BG | ブルガリア        | GM  | ガンビア    | MC | モナコ               | TG | トーゴ        |
| BJ | ベナン          | GN  | ギニア     | MD | モルドヴァ             | TJ | タジキスタン     |
| BR | ブラジル         | GW  | ギニア・ビサウ | MG | マダガスカル            | TZ | タンザニア      |
| BV | ベラルーシ        | GR  | ギリシャ    | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 | TM | トルクメニスタン   |
| CA | カナダ          | HR  | クロアチア   | ML | マリ                | TR | トルコ        |
| CF | 中央アフリカ       | HU  | ハンガリー   | MN | モンゴル              | TT | トリニダード・トバゴ |
| CG | コンゴ          | ID  | インドネシア  | MR | モーリタニア            | UG | ウガンダ       |
| CH | スイス          | IE  | アイルランド  | MW | マラウイ              | US | 米国         |
| CI | コートジボワール     | IL  | イスラエル   | MX | メキシコ              | UZ | ウズベキスタン    |
| CN | 中国           | IN  | インド     | NE | ニジェール             | VN | ヴェトナム      |
| CM | カメルーン        | IS  | アイスランド  | NL | オランダ              | YU | ユーゴスラビア    |
| CR | コスタ・リカ       | IT  | イタリア    | NO | ノールウェー            | ZA | 南アフリカ共和国   |
| CJ | キューバ         | JP  | 日本      | NZ | ニュージーランド          | ZW | ジンバブエ      |
| CY | キプロス         | KE  | ケニア     | PL | ポーランド             |    |            |
| CZ | チェコ          | KG  | キルギスタン  | PT | ポルトガル             |    |            |
| DE | ドイツ          | KP  | 北朝鮮     | RO | ルーマニア             |    |            |
| DK | デンマーク        | KR  | 韓国      |    |                   |    |            |

## 明細書

P G D<sub>2</sub>拮抗剤を含有する痒みの治療剤

## 5 技術分野

本発明は、P G D<sub>2</sub>（プロスタグランジンD<sub>2</sub>）拮抗剤を含有する痒みの予防剤または治療剤に関する。

## 背景技術

- 10 P G D<sub>2</sub>は肥満細胞から産生遊離される最も主要なプロスタノイドであり、免疫学的あるいは非免疫学的刺激により活性化されたシクロオキシゲナーゼにより、アラキドン酸からP G G<sub>2</sub>、P G H<sub>2</sub>を経て産生される。これまでに、P G D<sub>2</sub>は鼻閉誘導作用、血管拡張作用、好酸球遊走作用など多彩な生理作用をもつことから、アレルギー性鼻炎、結膜炎など種々のアレルギー性疾患発症の原因物質と考
- 15 えられ、P G D<sub>2</sub>拮抗剤はその治療薬として有効であると考えられている（W O 9 7 / 0 0 8 5 3）。

また、P G D<sub>2</sub>はマクロファージからも大量に産生されることから、アレルギー反応に依存しない炎症反応の発現にも一役を担っている可能性がある。

- 一方、浮腫などの炎症反応の他に、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性
- 20 鼻炎、アレルギー性結膜炎などの疾患では、痒みが発現することが知られている。また、痒みに伴う行動、例えば、引っ掻き行動、殴打などは、上記疾患の症状を悪化させることもありうる。さらに、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害などの予防剤または治療剤としても期待できることから、痒みを治療する化合物の開発が望まれている。
- 25 現在は、その治療薬として抗ヒスタミン薬が使用されているが、浮腫に効果はあるものの、痒みに対する効果は決して十分とは言えず、ヒスタミン以外のメデ

ィエーターの関与が示唆されている (Allergy Int., 1997 年 46 巻 117-124)。

本発明に係る  $\text{PGD}_2$  拮抗剤が、 $\text{PGD}_2$  が関与する鼻炎等のアレルギー症状に対して効果があることは知られているが (WO 97/00853)、痒みの予防作用または治療作用についての有効なデータは記載されていない。

また、J. Pharmacol. Exp. Ther., 279, 137-142, 1996 には、モルモットに  $\text{PGD}_2$  を点眼すると痒みが誘発され、これが  $\text{PGD}_2$  拮抗物質 (BWA 868C) で抑制される旨記載されているが、アレルギー反応によって誘発される痒みの治療薬として  $\text{PGD}_2$  拮抗剤が有効であるという記載はない。また、疾患モデルに類似した抗原誘発による掻痒は、 $\text{PGD}_2$  拮抗物質 (BWA 868C) で阻害してもまったく抑制されない旨記載されている。

一方、 $\text{TXA}_2$  あるいは  $\text{PGD}_2$  刺激による気管支平滑筋の収縮を抑制するラマトロバンが、遅延型アレルギー反応を介する接触性皮膚炎やアトピー性皮膚炎に有効であることが記載されている (WO 97/44031)。しかしながら、該明細書に記載のラマトロバンは  $\text{TXA}_2$  受容体拮抗薬であり、 $\text{PGD}_2$  受容体拮抗薬ではない。さらに、ラマトロバンがアトピー性皮膚炎治療薬として有効であるという根拠は遅延型アレルギー反応によって惹起した浮腫反応を抑制するという事実に基づくもので、痒みを抑制するという記載はない。従って、本発明に係る  $\text{PGD}_2$  拮抗剤が痒みを抑制し、アトピー性皮膚炎の処置剤として有効であるということについては何ら示唆されていない。

#### 発明の開示

$\text{PGD}_2$  はアレルギー反応によって大量に産生放出されるメディエーターであることから、痒みのメディエーターとしても重要な役割を演じていることが推測され、マウスモデルで実験したところ  $\text{PGD}_2$  受容体拮抗薬が有効であるという事実を見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は  $\text{PGD}_2$  拮抗剤

を含有する痒みの予防剤または治療剤を提供する。詳しくは、抗原により誘発されるものである痒みの治療剤、すなわち、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎または接触性皮膚炎に由来するものである痒みの予防剤または治療剤を提供する。

- 5      本発明に係る  $PGD_2$  拮抗剤は痒みの予防または治療作用を有するため、痒みの予防剤または治療剤として用いることが可能である。本発明に係る痒みとは、アレルギー反応または非アレルギー反応によって発現する痒みを意味する。

- アレルギー反応とは、抗原特異的な  $IgE$  と抗原が反応して、肥満細胞、好塩基球などが活性化されて起こる反応および接触性皮膚炎などの遅延型アレルギー  
10    反応によって起こる反応を意味し、非アレルギー反応とは、 $IgE$  非依存的に、例えば、化学物質などにより肥満細胞、好塩基球などが活性化されて起こる反応を意味する。

- またアレルギー反応または非アレルギー反応によって発現する痒みを抑制することにより、付随する炎症反応、例えばアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー  
15    性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎などの予防剤または治療剤としても有効である。

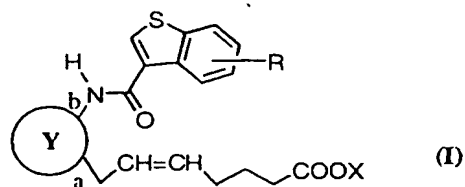
更に、痒みに伴う行動、例えば、引っ掻き行動、殴打などにより、二次的に発生する疾患、例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害などの予防剤または治療剤としても有効である。

20

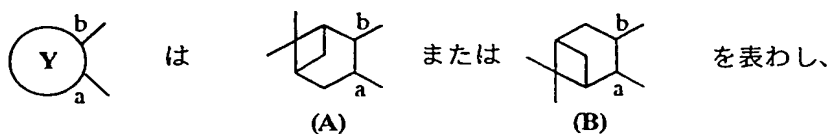
発明を実施するための最良の形態

本発明に係る  $PGD_2$  拮抗剤は痒みの予防作用または治療作用を有しているが、その中でも特に以下の一般式 (I) で示される化合物を含有する痒みの予防剤または治療剤が好ましい。

- 25      具体的には、 $PGD_2$  拮抗剤が式 (I) :

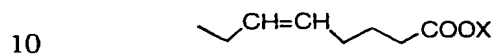


(式中、



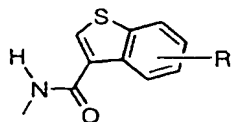
- Rは水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アシルオキシまたは置換されていてもよいアリールスルホニルオキシを表わし、Xは水素またはアルキルを表わし、 $\alpha$ 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物が挙げられる。

本明細書において、式(I)中、基：



(式中、Xは前記と同意義である)

を $\alpha$ 鎖といい、基：

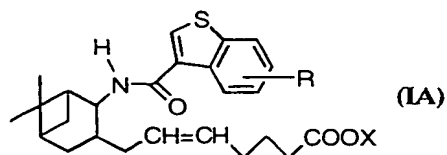


(式中、Rは前記と同意義である)

- 15 を $\omega$ 鎖という。

また、 $\alpha$ 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす。

詳しくは、式(IA)：

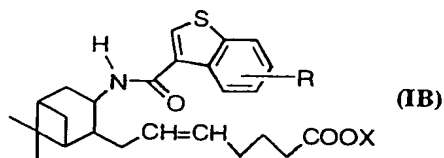


(式中、RおよびXは前記と同意義であり、 $\alpha$ 鎖の二重結合はE配置またはZ配

置を表わす)

で示される化合物、または

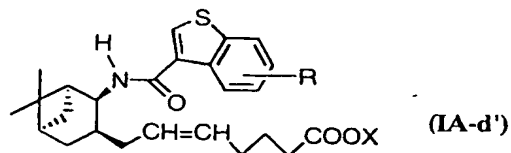
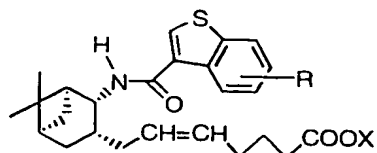
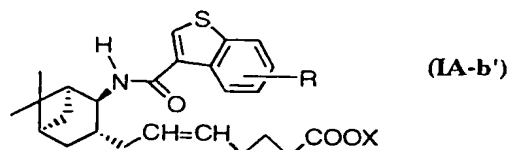
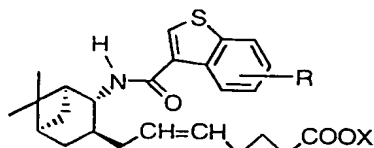
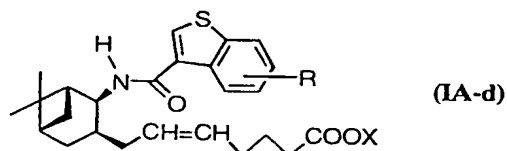
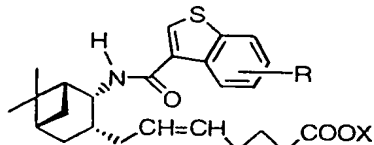
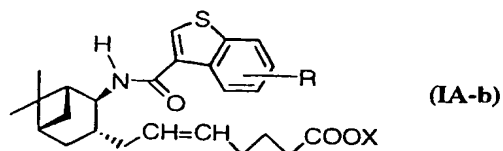
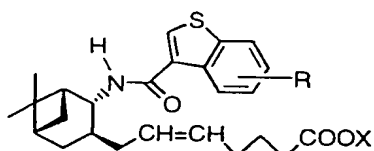
式 (I B) :



- 5 (式中、R および X は前記と同意義であり、 $\alpha$  鎖の二重結合は E 配置または Z 配置を表わす)

で示される化合物が挙げられる。

さらに詳しくは、式 (I A) で示される化合物の具体例として、

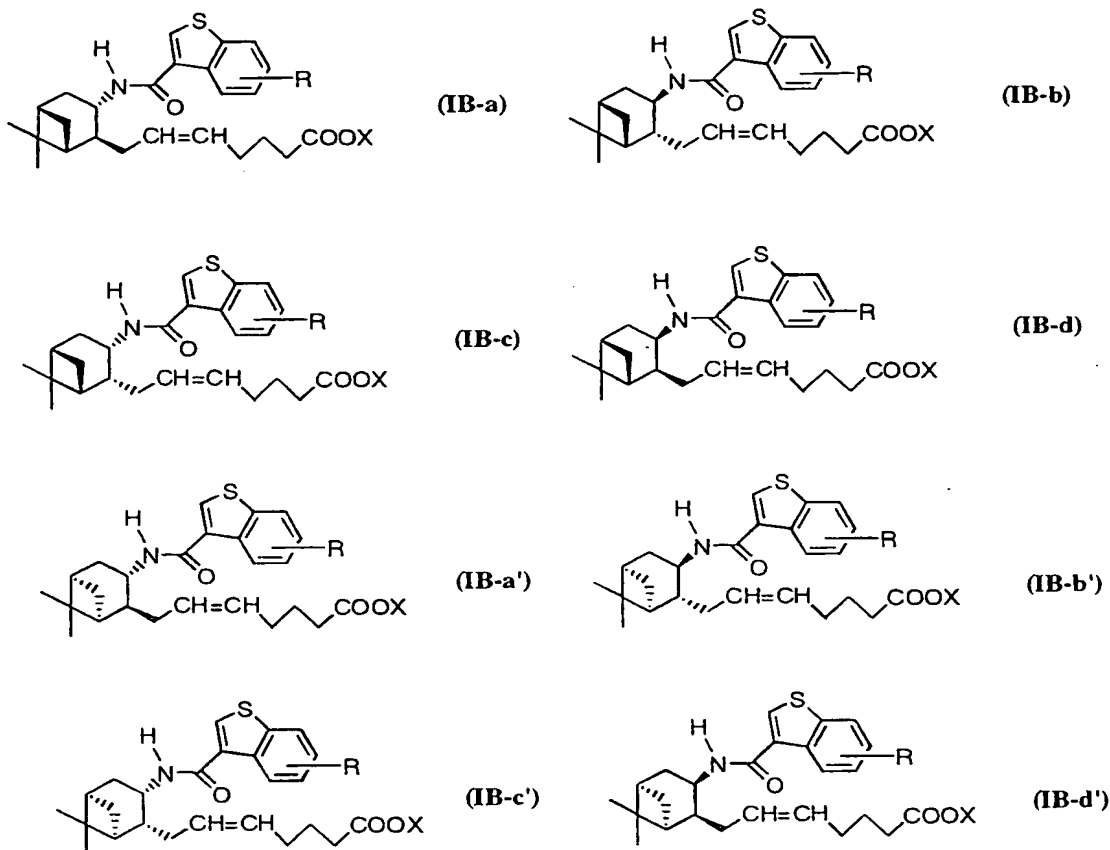


- 10 (式中、R および X は前記と同意義であり、 $\alpha$  鎖の二重結合は E 配置または Z 配置を表わす) で示される化合物が挙げられる。

好ましくは、式 (I A-a)、(I A-b)、(I A-c)、(I A-d) または (I A-b') で示される化合物が挙げられる。特に、好ましくは、式 (I

A-a) で示される化合物が挙げられる。

同様に式 (I B) で示される化合物の具体例として、



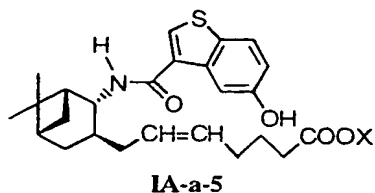
(式中、RおよびXは前記と同意義であり、 $\alpha$ 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす) で示される化合物が挙げられる。

また好ましくは、式 (I B-a') または (I B-b') で示される化合物が挙げられる。

同様に、 $\alpha$ 鎖の二重結合がE配置である前記のいずれかに記載の化合物、 $\alpha$ 鎖の二重結合がZ配置である前記のいずれかに記載の化合物、Rが水素、メチル、メトキシ、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アセトキシまたはフェニルスルホニルオキシであり、Xが水素である前記のいずれかに記載の化合物、またはRがヒドロキシであり、Xが水素である前記のいずれかに記載の化合物が好ましい。

同様に、式 (I A-a-5) :





で示される化合物が好ましい。

また、 $\text{PGD}_2$ 拮抗剤としては、 $\text{PGD}_2$ 拮抗活性が高いものが好ましく、選択性の高いものが好ましい。またアゴニスト作用が少ないものが好ましい。例えば、

5  $\text{PGD}_2$ 結合阻害活性 ( $\text{IC}_{50}$  値) が  $1000\text{nM}$  以下のものが好ましい、さらには  $100\text{nM}$  以下のものが好ましく、特に  $10\text{nM}$  以下のものが好ましい。 $\text{PGD}_2$ 結合阻害活性 ( $\text{IC}_{50}$  値) は、本明細書中の試験例 1 と同様に算出すればいい。

本明細書において用いる各種語句の定義は、以下の通りである。

「アルキル」とは、C 1～C 6 の直鎖状または分枝状のアルキルを意味し、例

10 えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

「アルコキシ」とは、C 1～C 6 の直鎖状または分枝状のアルコキシを意味し、

例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ

15 等が挙げられる。

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

「アシルオキシ」における「アシル」とは、脂肪族カルボン酸由来の C 1～C 9 のアシルを意味し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等が挙げられる。

20 「アシルオキシ」とは、前記の「アシル」から誘導されるアシルオキシを意味し、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ等が挙げられる。

「アリール」とは、C 6～C 14 の芳香族単環または芳香族縮合環を意味し、例えば、フェニル、ナフチル（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル）、アント

リル（例えば、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル）等が挙げられる。

「アリールスルホニルオキシ」とは、前記の「アリール」から誘導されるアリールスルホニルオキシを意味し、例えば、フェニルスルホニルオキシ、1-ナフチルスルホニルオキシ、1-アントリルスルホニルオキシ等が挙げられる。アリールの置換基としては、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる。

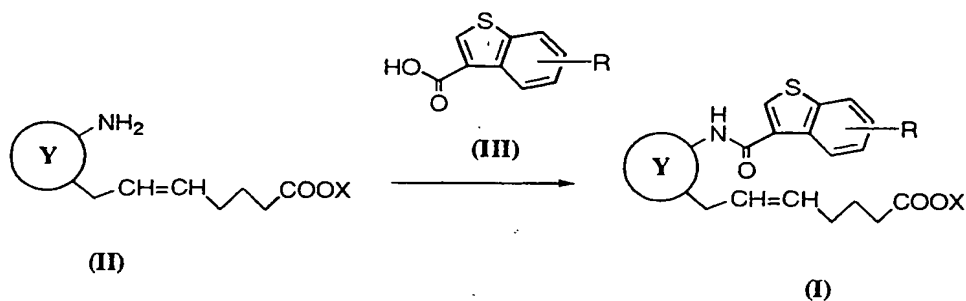
一般式（I）で示される化合物の塩としては、アルカリ金属塩（例えば、リチウム塩、ナトリウム塩もしくはカリウム塩等）、アルカリ土類金属塩、（例えば、カルシウム塩等）、有機塩基（例えば、トロメタミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、2-アミノブタン、*t*-ブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*n*-ブチルメチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、*N*-イソプロピルシクロヘキシルアミン、フルフリルアミン、ベンジルアミン、メチルベンジルアミン、ジベンジルアミン、*N*, *N*-ジメチルベンジルアミン、2-クロロベンジルアミン、4-メトキシベンジルアミン、1-ナフチルメチルアミン、ジフェニルベンジルアミン、トリフェニルアミン、1-ナフチルアミン、1-アントラミン、2-アントラミン、デヒドロアビエチルアミン、*N*-メチルモリホリンもしくはピリジン）との塩、またはアミノ酸塩（例えば、リジン塩もしくはアルギニン塩等）を挙げることができる。これらの塩は通常行われる方法で形成させることができる。水和物は、一般式（I）で示される化合物1分子に対し、任意の数の水分子が配位していてもよい。

一般式（I）で示される化合物は、可能な立体配置を表わし、 $\alpha$ 鎖中の二重結合はE配置またはZ配置であることを表わし、ビシクロ環に結合する結合手はR配置またはS配置であることを表わし、その全ての立体異性体（ジアステレオマー、エピマー、エナンチオマーなど）、ラセミ体又はそれらの混合物を含む。

一般式（I）で示される化合物の一般的調製法を以下に示す。尚、障害となる

置換基を有する基である場合には、予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すれば良い。

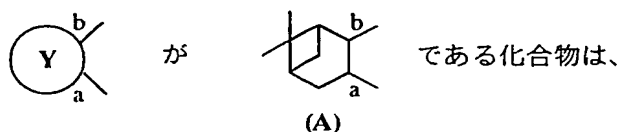
### 製造法 1



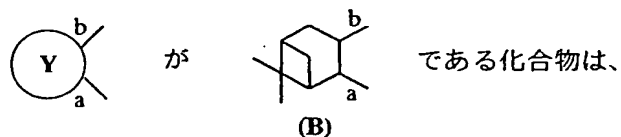
- 5 (式中、Y環、XおよびRは前記と同意義であり、 $\alpha$ 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

一般式(I)で示される化合物は、上記反応式で示されるごとく、一般式(II)で示されるアミノ化合物に一般式(III)で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させることにより製造することができる。

- 10 本反応法における原料化合物(II)中、



特公平6-23170号明細書に記載されている。また、



- 15 特開昭61-49号明細書および特開平2-180862号明細書に記載されている。

一般式(III)で示されるカルボン酸とは、4-ブロモベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸、5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸、

6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、7-ブロモベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、6-フルオロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、4-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、6-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、7-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、5-アセトキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、5-ベンゾスルホニルオキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、5-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、6-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸である。これらのカルボン酸は、それぞれ前記定義の置換基を有することができる。

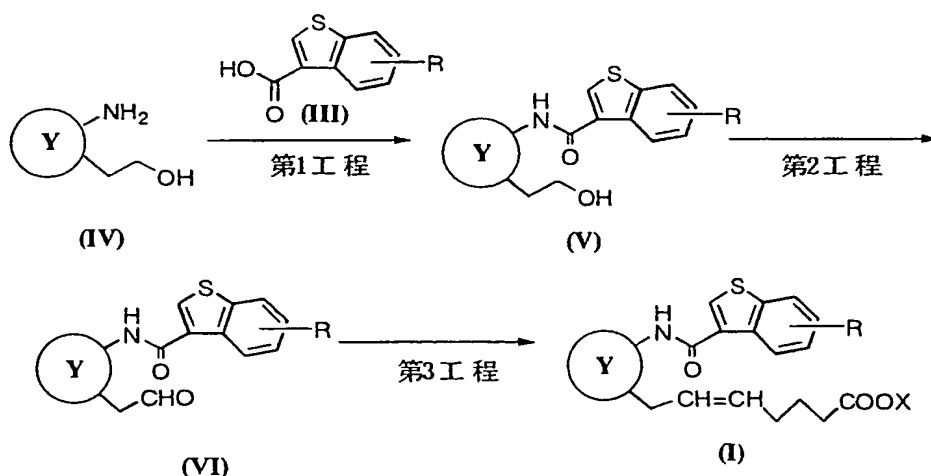
これらのカルボン酸は、日本化学雑誌 88 巻、7 号、758-763(1967)、日本化学雑誌 86 巻、10 号、1067-1072(1965)、J. Chem. Soc (c) 1899-1905(1967)、J.Heterocycle. Chem. 10 巻、679-681(1973)、J.Heterocyclic Chem. 19 巻、1131-1136(1982)、J. Med. Chem. 29 巻、1637-1643(1986)記載の方法に準じて合成できるものである。

一般式 (I I I) で示されるカルボン酸の反応性誘導体とは、対応する酸ハロゲン化物 (例えば、塩化物、臭化物、沃化物)、酸無水物 (例えば、ギ酸もしくは酢酸との混合酸無水物)、活性エステル (例えば、スクシンイミドエステル) などを意味し、通常アミノ基のアシル化に使用するアシル化剤を包含する。例えば、酸ハロゲン化物とするときは、ハロゲン化チオニル (例えば、塩化チオニル)、ハロゲン化リン (例えば、三塩化リン、五塩化リン)、ハロゲン化オギザリル (例えば、塩化オギザリル) 等と公知の方法 (例えば、新実験化学講座 14 巻 1787 頁 (1978) ; Synthesis 852-854 (1986) ; 新実験化学講座 22 巻 115 頁 (1992) ) に従って反応させればよい。

反応は通常のアミノ基のアシル化反応の条件に従って行えばよく、例えば、酸ハロゲン化物による縮合反応の場合、溶媒としてエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン）、ベンゼン系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム）、その他、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどを使用し、要すれば塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基）の存在下、冷却下ないし室温あるいは加熱下、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ないし氷冷下あるいは室温ないし反応系の加熱還流温度で、数分ないし数10時間、好ましくは0.5時間ないし24時間、より好ましくは1時間ないし12時間実施すればよい。また、カルボン酸を反応性誘導体とはせずに、遊離のまま使用する場合には、アミンとカルボン酸の縮合反応に使用する縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール）の存在下に反応させる。

また、一般式（I）で示される化合物は以下の方法でも製造することができる。

#### 製造法 2



(式中、Y環、RおよびXは前記と同意義であり、 $\alpha$ 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

(第1工程)

本工程は、一般式(I V)で示されるアミノ化合物に一般式(I I I)で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させ、一般式(V)で示される化合物にする工程であり、製造法1と同様にして製造することができる。尚、一般式(I V)で示されるアミノ化合物の一部については、その製造方法が Chem. Pharm. Bull. Vol.37, No.6 1524-1533(1989)に記載されている。

(第2工程)

10 本工程は、一般式(V)で示される化合物を酸化し、一般式(V I)で示されるアルデヒド化合物にする工程である。本工程は、酸化剤として、クロム酸系の酸化剤、例えばジョーンズ試薬、コリンズ試薬、ピリジニウム・クロロクロメート、ピリジニウム・ジクロメート等を用い、塩素化炭素水素系のクロロホルム、ジクロロメタン、エーテル系のエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはアセトン、ベンゼン等の溶媒中、冷却下または室温で数時間実施すればよい。本工程は、酸化剤として、適当な活性化剤、例えば、トリフルオロ無水酢酸、オキサリルクロリド等とジメチルスルホキシドの組み合わせを用い、所望ならば、例えば、トリエチルアミン、ジエチルアミン等の有機塩基等の塩基の存在下で実施すればよい。

20 (第3工程)

本工程は、一般式(V I)で示されるアルデヒド化合物の $\alpha$ 鎖を構築し、一般式(I)で示される化合物にする工程である。本工程は、一般式(V I)で示されるアルデヒド化合物に $\alpha$ 鎖の残余部分に対応するイリド化合物をウィッティヒ(Wittig)反応の条件に従って反応させ製造すればよい。また、 $\alpha$ 鎖の残余部分に対応するイリド化合物は、対応するハロゲン化アルカン酸もしくはそのエステル誘導体とトリフェニルホスフィンとを塩基の存在下、公知の方法に従い反応

させ合成することができる。

他の反応性誘導体あるいは遊離の酸とアミン（I I）または（I V）との反応においても、各反応性誘導体あるいは遊離酸の性質に応じて、公知の方法に従い、反応条件を定めればよい。反応生成物は通常の方法、例えば、溶媒抽出、クロマトグラフィー、再結晶法などにより、精製することができる。

一般式（I）で示される化合物において、所望により、対応するエステル誘導体とすることもできる。例えば、エステル誘導体はカルボン酸を公知の方法に従いエステル化することにより製造することができる。また、所望により、反応条件によって、E体、Z体またはそれらの混合物が生成する。

10 本発明に係るPGD<sub>2</sub>拮抗剤を治療に用いるには、通常の方法又は非経口投与用の製剤として製剤化する。本発明に係るPGD<sub>2</sub>拮抗剤を含有する医薬組成物は、経口及び非経口投与のための剤形をとることができる。即ち、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与製剤、あるいは、静脈注射、筋肉注射、皮下注射などの注射用溶液又は懸濁液、吸入薬、点眼薬、点鼻薬、坐剤、  
15 もしくは軟膏剤、貼布剤、パップ剤などの経皮投与用製剤、経皮吸収剤などの非経口製剤とすることもできる。好ましくは、経口剤または経皮投与用製剤、経皮吸収剤として治療に用いる。

これらの製剤は当業者既知の適当な担体、賦形剤、溶媒、基剤等を用いて製造することができる。例えば、錠剤の場合、活性成分と補助成分と一緒に圧縮又は  
20 成型する。補助成分としては、製剤的に許容される賦形剤、例えば結合剤（例、トウモロコシでん粉）、充填剤（例、ラクトース、微結晶性セルロース）、崩壊剤（例、でん粉グリコール酸ナトリウム）又は滑沢剤（例、ステアリン酸マグネシウム）などが用いられる。錠剤は、適宜、コーティングしてもよい。シロップ剤、液剤、懸濁剤などの液体製剤の場合、例えば、懸濁化剤（例、メチルセルロース）、  
25 乳化剤（例、レシチン）、保存剤などを用いる。注射用製剤の場合、溶液、懸濁液又は油性もしくは水性乳濁液の形態のいずれでもよく、これらは懸濁

安定剤又は分散剤などを含有していてもよい。軟膏剤、貼布剤、パップ剤などの経皮投与用製剤、経皮吸収剤の場合は、水性基剤（水、低級アルコール、ポリオール）または油性基剤（高級脂肪酸エステル類（イソプロピルミリステート）、親油性アルコール）を用いて製剤化する。

- 5 本発明に係る P G D<sub>2</sub>拮抗剤は、投与形態、患者の症状、年令、体重、性別、あるいは併用される薬物（あるとすれば）などにより異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、経口投与の場合、体重 1 kg あたり、1 日 0.01～100 mg、好ましくは 0.01～10 mg、より好ましくは 0.01～1 mg、非経口投与の場合、体重 1 kg あたり、1 日 0.001～100 mg、好ましくは 0.001～10 mg、より好ましくは 0.001～0.1 mg を投与する。これを 1～4 回に分割して投与すればよい。

以下に実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、これらは単なる例示であり本発明はこれらに限定されるものではない。

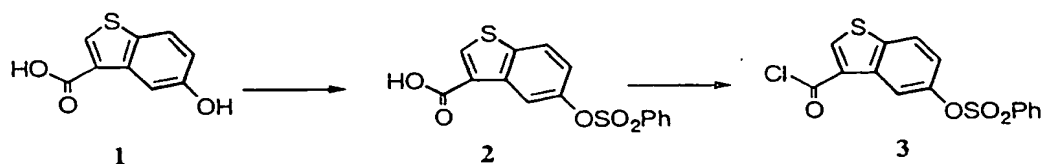
本実施例中における略語の意味を示す。

|    |     |      |
|----|-----|------|
| 15 | M e | メチル  |
|    | A c | アセチル |
|    | P h | フェニル |

#### 参考例 1

5-ベンゼンスルホニルオキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルクロリ

#### 20 ド (3) の製造



5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸 (1) (M.Martin-Smith et al. J. Chem. Soc. (C) .1899-1905 (1967) 8. 63 g (44.4 mmol)) を 80% 含水テトラヒドロフラン (160 ml) と 1N 水酸化ナトリウム (44 ml)



に溶解し、氷冷攪拌下に 0.56N 水酸化ナトリウム (87 ml) とベンゼンスルホンクロリド (6.2 ml, 48.4 mmol) を pH 11-12 に保ち同時に滴下した。反応終了後、水で希釈、アルカリ性にしてトルエン洗浄した。水層を攪拌下に濃塩酸を加え弱酸性とし析出結晶を濾過、水洗、乾燥し 5-ベンゼンスルホンオキシベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸 (2) を 14.33 g 得た。

mp 202-203°C

NMR  $\sigma$  (CDCl<sub>3</sub>), 300MHz

7.16(1H, dd, J=2.7 and 9.0Hz), 7.55-7.61(2H, m), 7.73(1H, m), 7.81(1H, d, J=9.0Hz), 7.90-7.94(2H, m), 8.16(1H, d, J=2.7Hz), 8.60(1H, s).

IR(Nujol): 3102, 2925, 2854, 2744, 2640, 2577, 1672, 1599, 1558, 1500, 1460, 1451 cm<sup>-1</sup>

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> として)

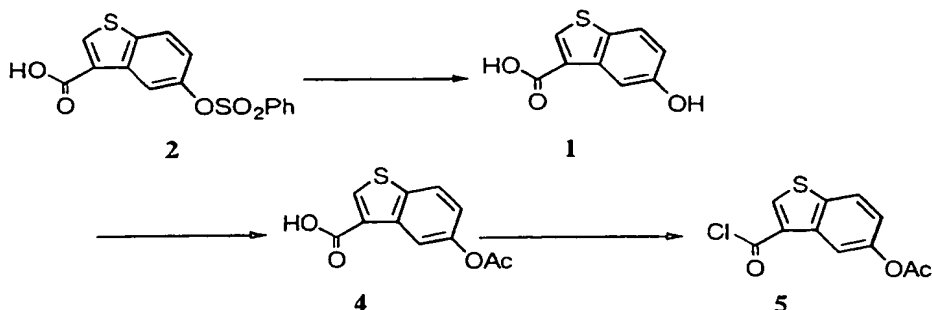
計算値 (%) : C, 53.88; H, 3.01; S, 19.18

実測値 (%) : C, 53.83; H, 3.03; S, 19.04

前記で得た 5-ベンゼンスルホンオキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸 (2) (5.582 g, 16.7 mmol) はジメチルホルムアミド (1 滴)、塩化チオニル (3.57 ml, 50 mmol)、トルエン (22 ml) と 1.5 時間還流後、溶媒を減圧で濃縮し目的化合物 (3) を 5.89 g 得た。

## 20 参考例 2

5-アセトキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルクロリド (5) の製造



前記参考例 1 で得た 5-ベンゼンスルホニルオキシベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸 (2) (100 mg, 0.3 mmol) を 1 N 水酸化ナトリウム (1.2 ml) に溶解し、40℃で 8 時間加温攪拌した。反応溶液に 1 N 塩酸 (1.2 ml) を加え、析出した結晶を濾過、水洗、乾燥し 5-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸 (1) を 58 mg 得た。収率 96.6%。  
mp 262-263℃。

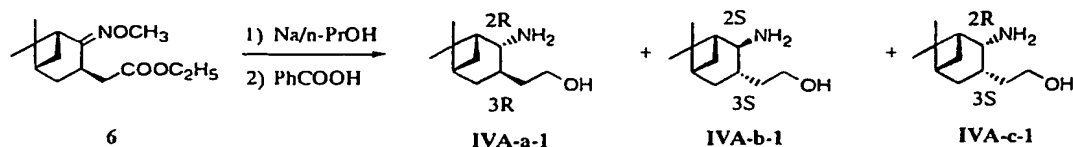
前記で得た 5-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸 (1) (1.140 mg) を無水酢酸 (2 ml)、ピリジン (4 ml) に溶解し、3 時間後水を加え水中冷却下 1.5 時間攪拌を続けた。析出した結晶を濾過、水洗、乾燥し 5-アセトキシベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸 (4) を 1.349 mg 得た。収率 97.3%。  
mp 239-240℃。

前記で得た 5-アセトキシベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸 (4) (1.349 mg) はジメチルホルムアミド (1 滴)、塩化チオニル (1.22 ml, 17.13 mmol)、トルエン (25 ml) と 1.5 時間還流後、溶媒を減圧で濃縮し目的化合物 (5) を 1.454 mg 得た。

### 参考例 3

(1R, 2S, 3S, 5S)-2-(2-アミノ-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル)エタノール (IVA-b-1) および (1R, 2R, 3S, 5S)-2-(2-アミノ-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘ

ブト-3-イル) エタノール ( I V A - c - 1 ) の製造



化合物 ( 6 ) ( Chem. Pharm. Bull. Vol.37, No.6 1524-1533(1989)に記載)  
 を前記文献記載の方法に従ってナトリウム還元後、化合物 ( I V A - a - 1 ) を  
 5 安息香酸塩として除いた母液 7 9 g を酢酸エチル ( 1 5 0 ml ) に懸濁し、1 N -  
 塩酸 ( 2 6 0 ml ) を加え攪拌した。その 2 層を分液し、水層を 4 N - 水酸化ナト  
 リウム ( 6 5 ml ) で塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、無  
 水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去した。得られた油状物 ( 3 0 g )  
 の内 6 . 7 g を 9 0 % メタノール ( 4 0 ml ) に溶解し、イオン交換樹脂 Amberl  
 10 ite CG-50(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) type I ( 5 0 0 ml ) に吸着、水 ( 2 . 2 L ) 、 1 N - アンモ  
 ニア水 ( 2 . 2 L ) を用いグラジエント法で溶出した。一画分 ( 3 0 0 ml ) 。薄  
 層クロマトグラフィー ( 展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール : 濃アンモニア水  
 = 9 0 : 1 0 : 1 ) で各画分を追跡した。画分 3 - 8 を集め、減圧で溶媒を留去  
 し残留物をヘキサンから結晶化後、再結晶すると m p 1 1 7 - 1 1 8 ° C の針状結  
 15 晶が 5 3 8 mg 得られた。

NMR  $\sigma$  (CDCl<sub>3</sub>).300MHz

1.01 and 1.21(each 3H,each s),1.34(1H,d,J=9.9Hz),1.52-1.66(2H,m),1.90-2.07  
 (4H,m),2.18(1H,m),2.48(1H,m),3.12(3H,bs),3.49(1H,dd,J=3.9 and 9.6Hz),  
 3.61(1H,dt,J=2.4 and 10.5Hz),3.84(1H,ddd,J=3.3,4.8 and 10.5Hz).

20 IR(Nujol):3391.3293,3108.2989,2923,2869.2784,2722,2521,1601,1489,1466 cm<sup>-1</sup>

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup>-2.5° (c=1.02,CH<sub>3</sub>OH)

元素分析 (C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO として)

計算値 (%) :C.72.08:H.11.55:N.7.64

実測値 (%) : C.72.04; H.11.58; N.7.58

エックス線結晶解析から構造式は (1 R, 2 R, 3 S, 5 S) - 2 - (2 - アミノ - 6, 6 - ジメチルピシクロ [3. 1. 1] ヘプト - 3 - イル) エタノール (I V A - c - 1) と決定された。

- 5      ヘキサン再結晶した母液 (2. 9 g) を酢酸エチル (15 ml) に溶解し、安息香酸 (1. 93 g) を含む酢酸エチル (30 ml) 溶液に加えた。析出結晶をろ過によって集め、化合物 (I V A - a - 1) の安息香酸塩が 2. 93 g 得られた。  
m p 182 - 183 °C

- 10      画分 10 - 17 を集め、減圧で溶媒を留去し残留物 (2. 66 g) を酢酸エチル (15 ml) に溶解し、安息香酸 (1. 77 g) を含む酢酸エチル (11 ml) 溶液に加えた。析出結晶をろ過によって集め、針状結晶が 4. 08 g 得られた。  
m p 160 - 161 °C

NMR  $\sigma$  (CDCl<sub>3</sub>), 300MHz

- 0.61 and 1.06 (each 3H, each s), 1.36 (1H, m), 1.53-1.65 (2H, m), 1.75-1.88 (2H, m),  
15      1.95-2.04 (4H, m), 3.18 (1H, d, J=6.3Hz), 3.58 (1H, dt, J=3.0 and  
10.8Hz), 3.81 (1H, m), 5.65 (4H, bs), 7.33-7.42 (3H, m), 7.98-8.01 (2H, m).

IR (Nujol): 3320, 2922, 2854, 2140, 1628, 1589, 1739, 1459, 1389 cm<sup>-1</sup>

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -31.8° (c=1.01, CH<sub>3</sub>OH)

元素分析 (C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> として)

- 20      計算値 (%) : C, 70.79; H, 8.91; N, 4.59

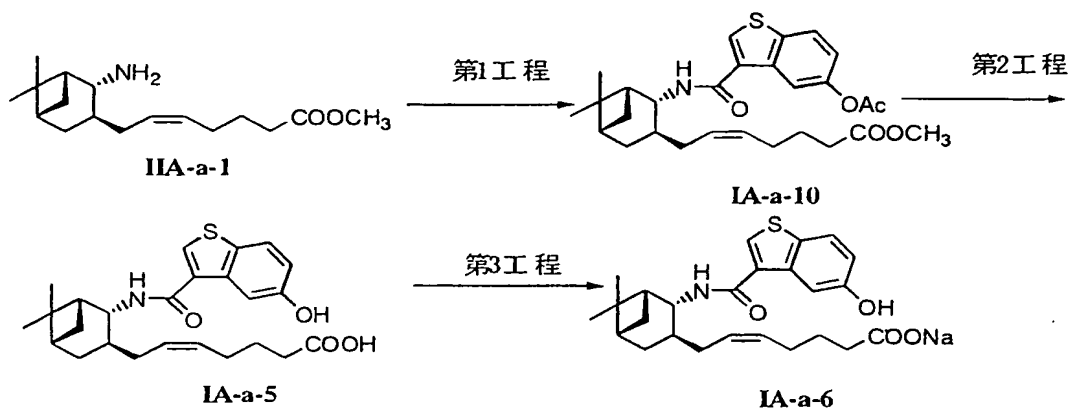
実測値 (%) : C, 70.63; H, 8.86; N, 4.58

エックス線結晶解析から構造式は (1 R, 2 S, 3 S, 5 S) - 2 - (2 - アミノ - 6, 6 - ジメチルピシクロ [3. 1. 1] ヘプト - 3 - イル) エタノール (I V A - b - 1) と決定された。

25

### 実施例 1

(5Z)-7-{(1R, 2R, 3S, 5S)-2-(5-ヒドロキシベンゾ[b]  
チオフェン-3-イル-カルボニルアミノ)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.  
1. 1]ヘプト-3-イル}-5-ヘプテン酸ナトリウム (IA-a-6) の  
製造



5

(第1工程)

特公平6-23170号明細書記載の化合物(IIA-a-1)(1, 450 mg, 5.2 mmol)をテトラヒドロフラン(25 ml)に溶解し、トリエチルア  
ミン(2.6 ml, 18.7 mmol)と参考例2で得た5-アセトキシベンゾ  
[b]チオフェン-3-カルボニルクロリド(5)(1, 454 mg, 1.1 mmol)を加え1.5時間攪拌した。反応混合物は水で希釈し、トルエン抽出した。有機層を希塩酸、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル 9:1)  
で精製して化合物(IA-a-10)を2, 481 mg得た。収率96.1%。  
[α]<sub>D23</sub>=+48.0° (c=1.01%, CH<sub>3</sub>OH)

元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>S·0.1H<sub>2</sub>O として)

計算値(%) :C.67.34;H.7.10;N.2.80;S.6.42

実測値(%) :C.67.23;H.7.12;N.2.86;S.6.59

20 (第2工程)

前記で得た化合物 (I A - a - 10) (2, 357 mg, 4.73 mmol) をメタノール (25 ml) に溶解し、4 N-水酸化ナトリウム (4.1 ml, 16.4 mmol) を加えた。6時間攪拌後、1 N-塩酸 (17 ml) で中和し水で希釈、酢酸エチル抽出した。有機層を水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、  
 5 減圧で濃縮した。残渣を酢酸エチル / n-ヘキサンから再結晶しプリズム状結晶 (I A - a - 5) を 1, 859 mg 得た。収率 86.5%。

mp 142 - 143 °C

$[\alpha]_{D23} = +47.6^\circ$  (c=1.01%, CH<sub>3</sub>OH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S として)

10 計算値 (%) : C, 68.00; H, 7.08; N, 3.17; S, 7.26

実測値 (%) : C, 67.93; H, 7.08; N, 3.19; S, 7.24

(第3工程)

前記で得た化合物 (I A - a - 5) (203 mg, 0.46 mmol) をメタノール (3 ml) に溶解し 1 N-水酸化ナトリウム (0.42 ml, 0.42 mmol) を加え溶媒を減圧で濃縮した。残渣を少量の酢酸エチルに溶かし n-ヘキサンで希釈した。不溶物をメタノールに溶かし減圧乾固して目的化合物 (I A -  
 15 a - 6) を 210 mg 得た。

収率 98.5%  $[\alpha]_{D25} = +38.9^\circ$  (c=1.00%, CH<sub>3</sub>OH)

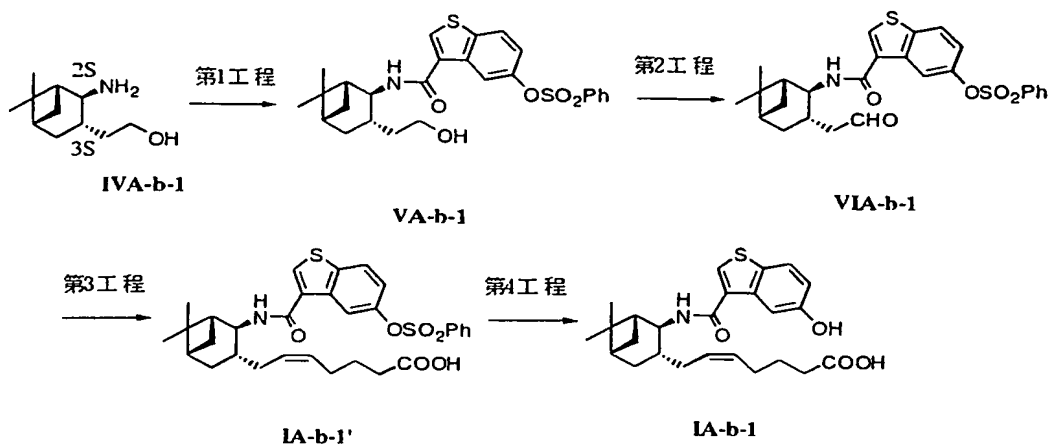
元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>SNa · 0.5H<sub>2</sub>O として)

20 計算値 (%) : C, 63.54; H, 6.61; N, 2.96; S, 6.78; Na, 4.86

実測値 (%) : C, 63.40; H, 6.69; N, 3.13; S, 6.73; Na, 4.68

## 実施例 2

(5Z) - 7 - [ (1R, 2S, 3R, 5S) - 2 - (5-ヒドロキシベンゾ [b]  
 25 チオフェン - 3 - カルボニルアミノ) - 6, 6 - ジメチルピシクロ [3.1.1]  
 ヘプト - 3 - イル] - 5 - ヘブテン酸 (I A - b - 1) の製造



## (第1工程)

(1R, 2S, 3S, 5S)-2-(2-アミノ-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル)エタノール(IVA-b-1)の安息香酸塩(916mg, 3mmol)を水(3ml)に懸濁し1N塩酸(3.1ml)を加え析出した安息香酸は酢酸エチルで抽出した。水層に無水炭酸ナトリウム(700mg)を加えpH10.5とし5-ベンゼンスルホニルオキシベンゾ[*b*]チオフェン-3-カルボニルクロリド(3)(1.06g, 3mmol)のテトラヒドロフラン溶液(6ml)を滴下した。1.5時間後、反応溶液を水で希釈、トルエン抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去した。得られた残留物(1.5g)をシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル 1:1)で精製して化合物(VA-b-1)を1.497g得た。収率99.8%

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -31.1^\circ$  (c=1.00, CH<sub>3</sub>OH)

15 元素分析(C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%):C.62.05;H.5.89;N.2.78;S.12.74

実測値(%):C.62.03;H.5.93;N.2.79;S.12.72

## (第2工程)

ジメチルスルホキシド(0.61ml, 8.6mmol)の1,2-ジメトキシエタン(9.7ml)溶液を-60℃に冷却、オキサリルクロリド(0.37

ml, 4.3 mmol) を滴下した。15分後、前記で得た化合物 (V A-b-1) (1.427 g, 2.9 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (11 ml) 溶液を同温度で加えた。30分攪拌後、トリエチルアミン (1.2 ml) を加え更に30分攪拌し、徐々に室温に戻した。反応溶液を水で希釈、トルエン抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン:酢酸エチル 6:4) で精製して化合物 (V I A-b-1) を1.338 g得た。収率94.1%

$[\alpha]_{D^{24}} -29.1^{\circ}$  (c=1.01, CH<sub>3</sub>OH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.4H<sub>2</sub>O として)

10 計算値 (%): C, 61.85; H, 5.55; N, 2.77; S, 12.70

実測値 (%): C, 61.92; H, 5.60; N, 2.79; S, 12.88

(第3工程)

4-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウム ブロミド (1.72 g, 3.9 mmol) とカリウム t-ブトキシド (1.016 g, 9 mmol) をテトラヒドロフラン (9 ml) に懸濁し氷冷下、1時間攪拌した。その反応混合物へ前記で得た化合物 (V I A-b-1) (1.288 g, 2.6 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (4 ml) を6分で加え同温度で2時間攪拌を続けた。反応物を水 (15 ml) で希釈、1 N塩酸で pH 10.5 としトルエン (15 ml) で2回洗浄した。水層は1 N塩酸で pH 8.0 に調整した後、無水塩化カルシウム (1.15 g, 10.4 mmol) を加え酢酸エチル (15 ml) で2回抽出した。有機層を水 (16 ml) で希釈、水層を1 N塩酸で pH 2-3 に調整し酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去し化合物 (I A-b-1') を1.44 g得た。収率95.5% 精製することなしに次の反応にそのまま使用した。

25 (第4工程)

前記で得た化合物 (I A-b-1') (1.44 g, 2.6 mmol) をジメ



チルスルホキシド (2.8 ml) に溶解し、4 N-水酸化ナトリウム (3.9 ml) を加え 55°C で 3 時間加温攪拌した。反応物を水で希釈、トルエン (15 ml) で 2 回洗浄した。水層は 1 N 塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去し目的化合物

5 (IA-b-1) を 1.097g 得た。収率 95.9%

$[\alpha]_{D^{25}} -43.0^{\circ}$  (c=1.01, CH<sub>3</sub>OH)

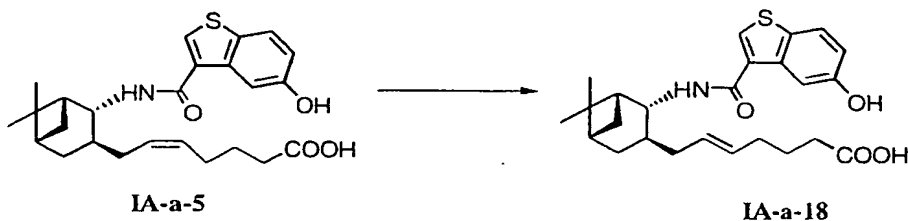
元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) : C, 67.45; H, 7.11; N, 3.15; S, 7.20

実測値 (%) : C, 67.51; H, 7.15; N, 3.38; S, 6.96

### 10 実施例 3

(5E)-7-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-(5-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル-カルボニルアミノ)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]-5-ヘプテン酸 (IA-a-17) の製造



15 (5Z)-7-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-(5-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル-カルボニルアミノ)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]-5-ヘプテン酸 (IA-a-5) (11.04 g, 25 mmol)、1-メチルテトラゾール-5-イル ジスルフィド

(M.Narisada, Y.Terui, M.Yamakawa, F.Watanabe, M.Ohtani, and

20 H.Miyazaki, J.Org.Chem., 50 2794-2796 (1985) 記載の化合物 4. 32 g, 18.8 mmol)、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (2.84 g, 17.3 mmol) をベンゼン (1.1 L) と 8 時間還流攪拌した。反応混合物を 0.4 N 水酸化ナトリウム (400 ml) で 2 回抽出、水層を塩酸で酸性として析出沈殿物

を濾過した。得られた沈殿物 (11.08 g) をシリカゲルクロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール 10 : 1) で精製した。得られた化合物 (6.93 g) をジメトキシエタン (69 ml) に溶解し、4-メトキシベンジルアミン (2.15 g) を加え引き続きエーテル (120 ml) で希釈し氷冷下攪拌した。析出物を  
 5 濾取し結晶性沈殿物を 7.45 g 得た。これを更にイソプロピルアルコール/酢酸エチル/エーテル (2 / 10 / 5) で再結晶して精製した。

mp 108 - 111 °C

$[\alpha]_{D^{23}} + 18.9^{\circ}$  (c=1.00, CH<sub>3</sub>OH)

得られた 4-メトキシベンジルアミン塩の異性体の純度を HPLC により分析  
 10 した結果 (E 体) : (Z 体) = 98.4 : 1.6 であった。

[HPLC 条件] カラム : YMC-pack AM-303-10 (10  $\mu$  m, 120A, ODS) (4.6 mm  $\Phi$  X 250 mm) ; 流量 : 1 ml/min ; 検出 : UV 254 nm ; 移動相 : 酢酸/水/アセトニトリル = 0.1/52/48 ; 保持時間 : (E-体) 21 分、(Z 体) 23 分

精製して得られた 4-メトキシベンジルアミン塩 (1.6 g) を水 (25 ml) に懸濁、塩酸 (25 ml) で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、無  
 15 水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去して目的化合物 (IA-a-17) を 1.21 g 得た。

$[\alpha]_{D^{24}} + 14.4^{\circ}$  (c=1.01, CH<sub>3</sub>OH)

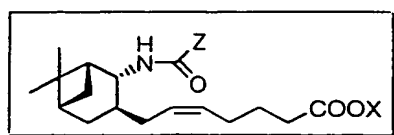
元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S · 0.1H<sub>2</sub>O として)

20 計算値 (%) : C, 67.72; H, 7.09; N, 3.16; S, 7.23

実測値 (%) : C, 67.59; H, 7.26; N, 3.35; S, 7.39

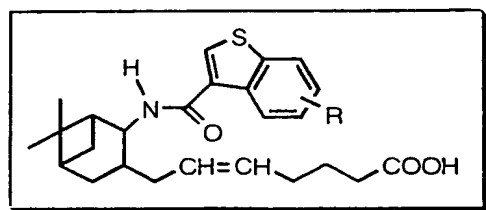
上記実施例と同様にして製造した化合物および物性値を以下の表 1 ~ 表 14 に示す。

表 1



| Compd.No. | X  | Z | Compd.No. | X               | Z |
|-----------|----|---|-----------|-----------------|---|
| IA-a-1    | H  |   | IA-a-9    | H               |   |
| IA-a-2    | H  |   | IA-a-10   | CH <sub>3</sub> |   |
| IA-a-3    | H  |   | IA-a-11   | H               |   |
| IA-a-4    | H  |   | IA-a-12   | H               |   |
| IA-a-5    | H  |   | IA-a-13   | H               |   |
| IA-a-6    | Na |   | IA-a-14   | H               |   |
| IA-a-7    | H  |   | IA-a-15   | H               |   |
| IA-a-8    | H  |   | IA-a-16   | H               |   |
|           |    |   | IA-a-17   | H               |   |

表 2



Compd.No.

Compd.No.

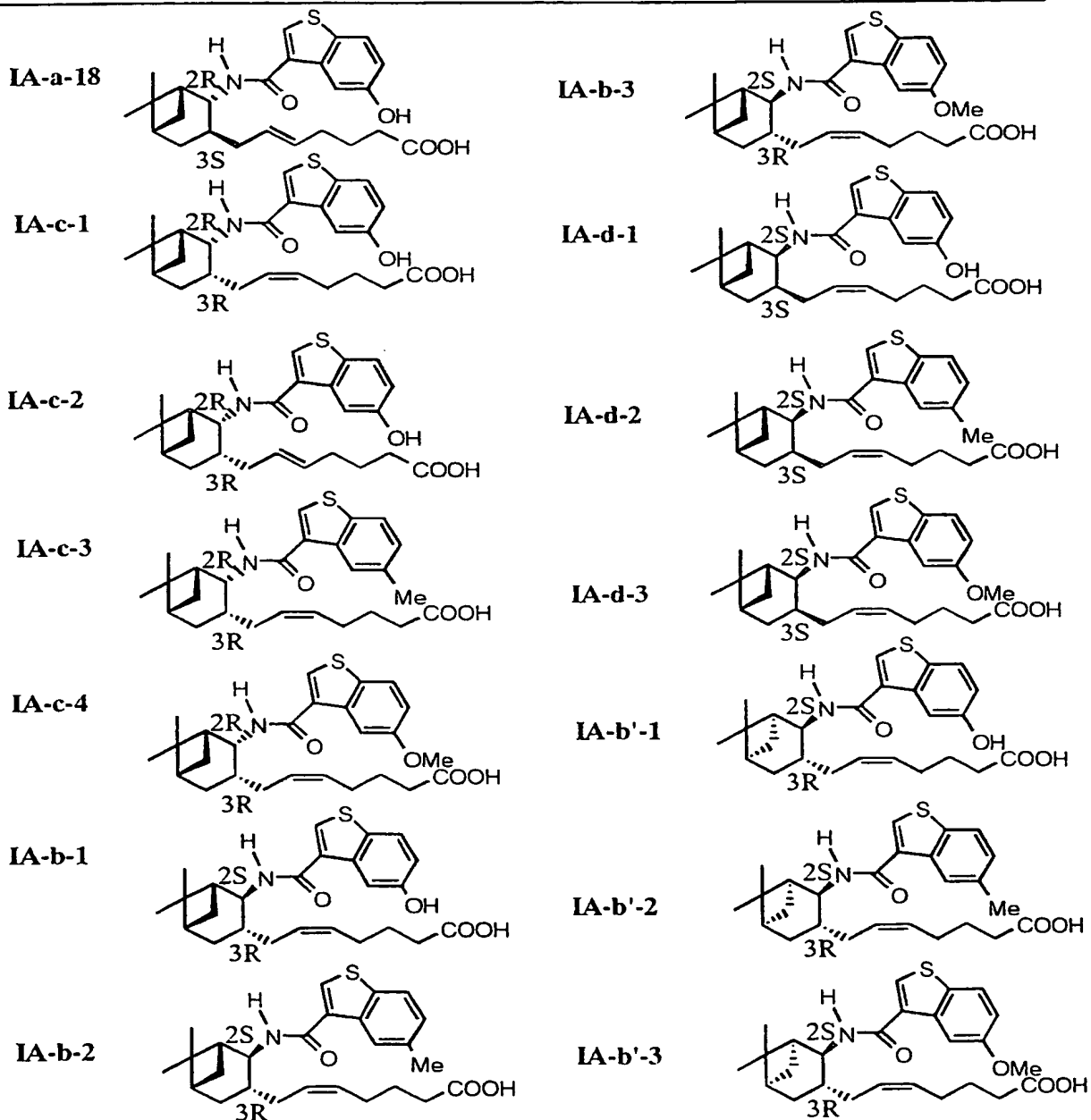


表 3

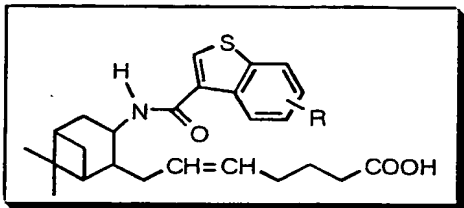
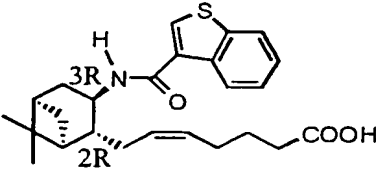
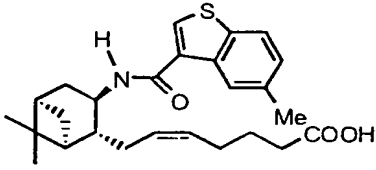
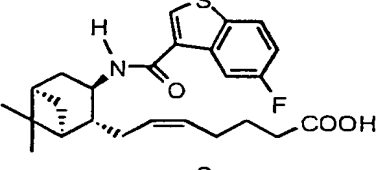
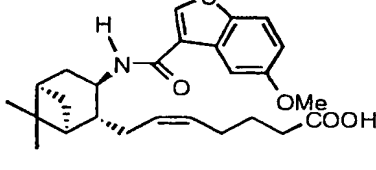
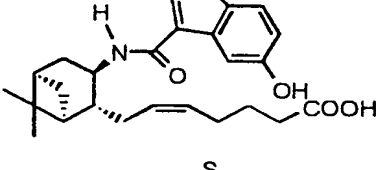
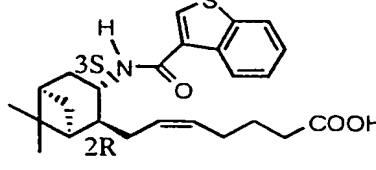
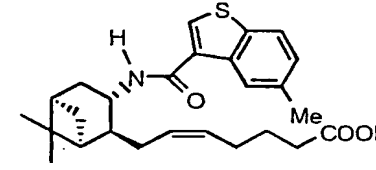
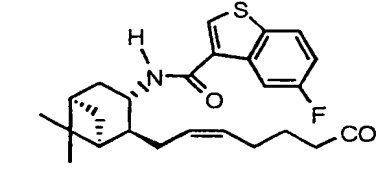
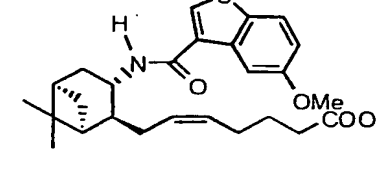
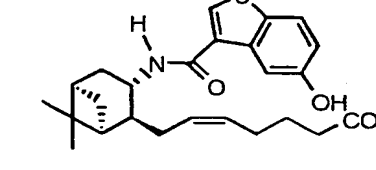
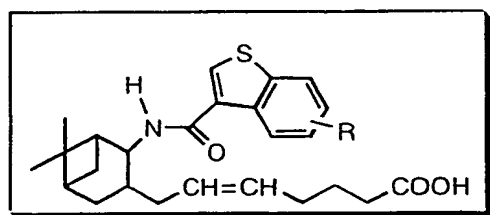
| Compd.No. | <div></div>   | Compd.No. |  |
|-----------|--|-----------|--|
| IB-b'-1   | <div></div>   | IB-b'-4   | <div></div>   |
| IB-b'-2   | <div></div>   | IB-b'-5   | <div></div>   |
| IB-b'-3   | <div></div>  |           |  |
| IB-a'-1   | <div></div> | IB-a'-4   | <div></div> |
| IB-a'-2   | <div></div> | IB-a'-5   | <div></div> |
| IB-a'-3   | <div></div> |           |  |

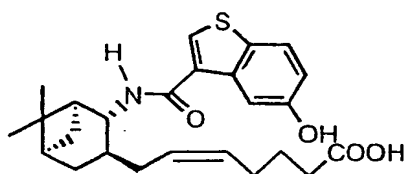
表 4



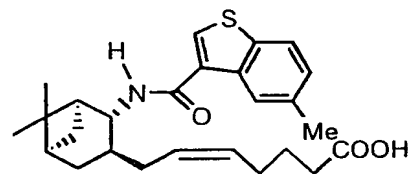
Compd.No.

Compd.No.

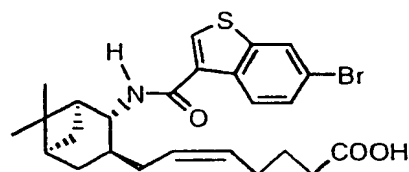
IA-a'-1



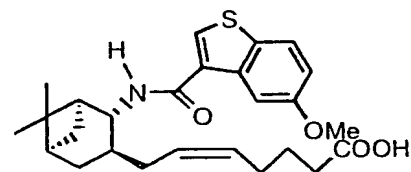
IA-a'-4



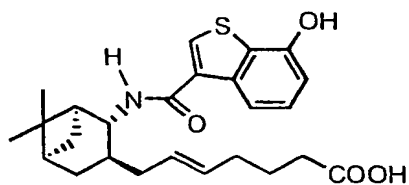
IA-a'-2



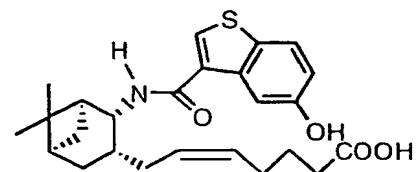
IA-a'-5



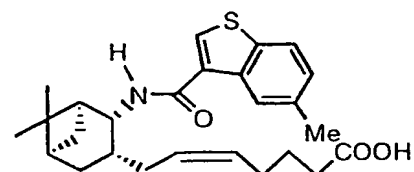
IA-a'-3



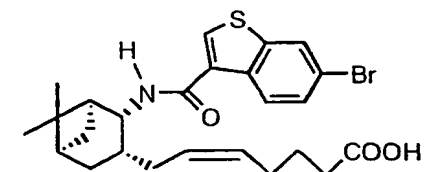
IA-c'-1



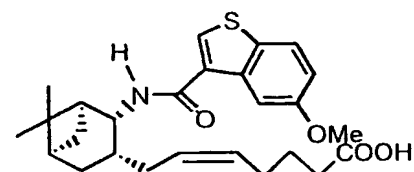
IA-c'-4



IA-c'-2



IA-c'-5



IA-c'-3

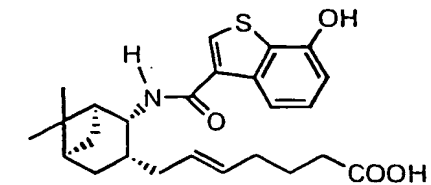


表 5

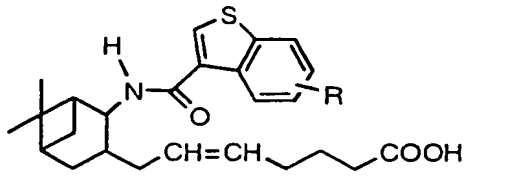
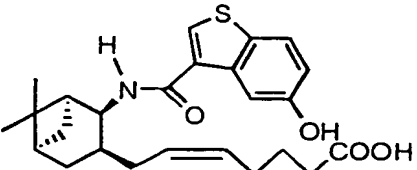
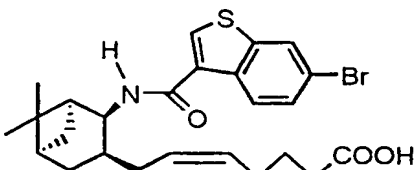
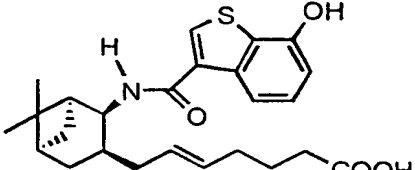
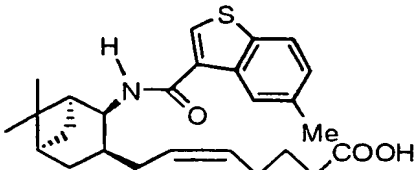
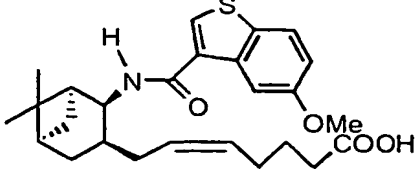
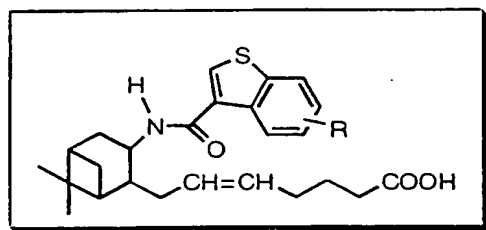
| Compd.No. |   |
|-----------|---|
| IA-d'-1   |    |
| IA-d'-2   |    |
| IA-d'-3   |   |
| IA-d'-4   |  |
| IA-d'-5   |  |

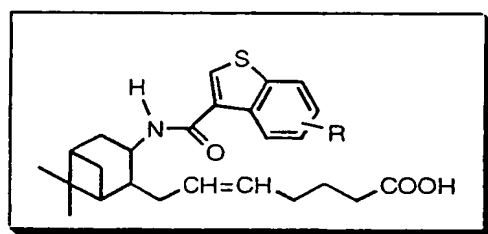
表 6



| Compd.No. | Compd.No. |
|-----------|-----------|
| IB-a-1    | IB-a-4    |
| IB-a-2    | IB-a-5    |
| IB-a-3    |           |
| IB-b-1    | IB-b-4    |
| IB-b-2    | IB-b-5    |
| IB-b-3    |           |



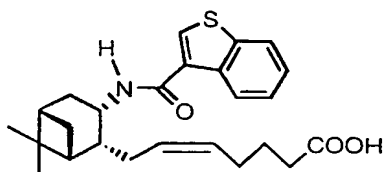
表 7



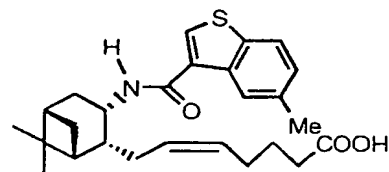
Compd.No.

Compd.No.

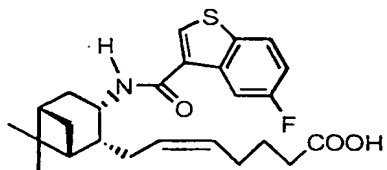
IB-c-1



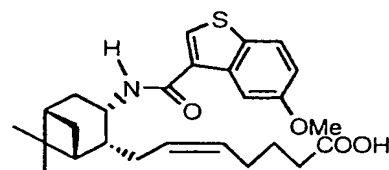
IB-c-4



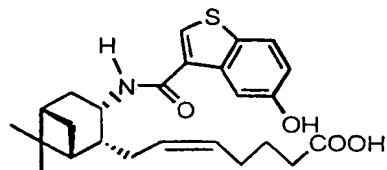
IB-c-2



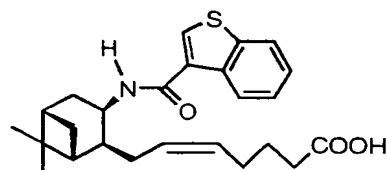
IB-c-5



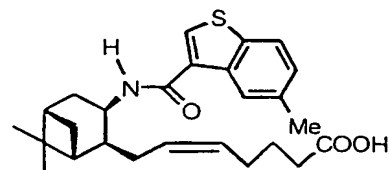
IB-c-3



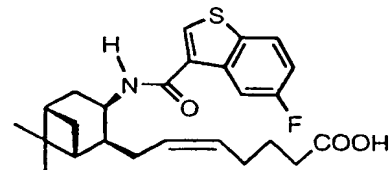
IB-d-1



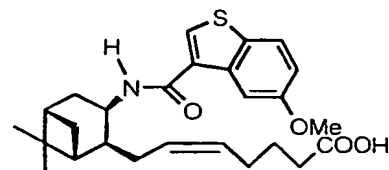
IB-d-4



IB-d-2



IB-d-5



IB-d-3

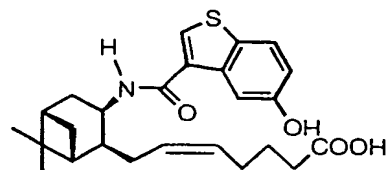
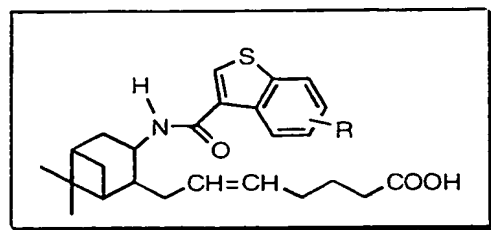


表 8



| Compd.No. | Chemical Structure | Compd.No. | Chemical Structure |
|-----------|--------------------|-----------|--------------------|
| IB-c'-1   |                    | IB-c'-4   |                    |
| IB-c'-2   |                    | IB-c'-5   |                    |
| IB-c'-3   |                    |           |                    |
| IB-d'-1   |                    | IB-d'-4   |                    |
| IB-d'-2   |                    | IB-d'-5   |                    |
| IB-d'-3   |                    |           |                    |

表 9

| 化合物<br>No. | 物性値   |
|------------|---|
| IA-a-1     | <p>NMR <math>\delta</math> (CDCl<sub>3</sub> ppm), 300MHz</p> <p>0.97 (1H,d,J=10.2Hz), 1.16 and 1.25 (each 3H,each s), 1.53-2.46 (14H,m), 4.28 (1H,m), 5.36-5.53 (2H,m), 6.34 (1H,d,J=8.7Hz), 7.26 (1H,t,7.8Hz), 7.56 (1H,dd,J=0.9 and 7.8Hz), 7.77 (1H,m), 7.80 (1H,d,J=0.6Hz).</p> <p>IR (CHCl<sub>3</sub>): 3509, 3446, 3429, 1738, 1708, 1651, 1548, 1525, 1498cm<sup>-1</sup>. <math>[\alpha]_D^{25} +53.4^\circ</math> (CH<sub>3</sub>OH, c=1.01,25°C)。</p> |
| IA-a-2     | <p>0.99 (1H,d,J=10.2Hz), 1.13 and 1.26 (each 3H,each,s), 1.54-2.51 (14H,m), 4.32 (1H,m), 5.37-5.54 (2H,m), 6.17 (1H,d,J=8.4Hz), 7.49 (1H,dd,J=1.8 and 8.7Hz), 7.72 (1H,d,J=8.7Hz), 7.81 (1H,s), 8.54 (1H,d,J=1.8Hz).</p> <p>IR (CHCl<sub>3</sub>): 3517, 3443, 2665, 1708, 1654, 1514cm<sup>-1</sup>. <math>[\alpha]_D^{26} +39.5^\circ</math> (CH<sub>3</sub>OH, c=1.00,26°C)。</p>   |
| IA-a-3     | <p>0.98 (1H,d,J=10.2Hz), 1.11 and 1.24 (each 3H,each s), 1.53-2.50 (14H,m), 4.32 (1H,m), 5.36-5.54 (2H,m), 6.18 (1H,d,J=8.7Hz), 7.54 (1H,dd,J=1.8 and 8.7Hz), 7.75 (1H,s), 7.98 (1H,d,J=7.5Hz), 8.23 (1H,d,J=8.7Hz).</p> <p>IR (CHCl<sub>3</sub>): 3517, 3443, 3095, 1708, 1654, 1585,1512cm<sup>-1</sup>. <math>[\alpha]_D^{23} +49.4^\circ</math> (CH<sub>3</sub>OH, c=1.01,23°C)。</p>  |
| IA-a-4     | <p>0.99 (1H,d,J=10.2Hz), 1.12 and 1.25 (each 3H,each s), 1.54-2.51 (14H,m), 4.32 (1H,m), 5.36-5.54 (2H,m), 6.19 (1H,d,J=9.0Hz), 7.34 (1H,dd,J=7.8 and 8.4Hz), 7.55 (1H,m), 7.86 (1H,s), 8.33 (1H,dd,J=0.9 and 8.4Hz).</p> <p>IR (CHCl<sub>3</sub>): 3517, 3442, 3095, 2667, 1708, 1653, 1545, 1515 cm<sup>-1</sup>. <math>[\alpha]_D^{23} +54.6^\circ</math> (CH<sub>3</sub>OH, c=1.01,23°C)。</p>   |

表 1 0

| 化合物<br>No. | 物性値  |
|------------|--|
| IA-a-5     | 1.02 (1H,d,J=10.2Hz), 1.12 and 1.24 (each 3H,each s), 1.56-2.55 (14H,m), 4.29 (1H,m), 5.32-5.51 (2H,m),<br>6.20 (1H,d,J=9.3Hz), 7.01 (1H,dd,J=2.4 and 9.0Hz), 7.66 (1H,d,J=9.0Hz), 7.69 (1H,s), 8.03 (1H,d,J=2.4Hz).<br>IR (CHCl <sub>3</sub> ): 3600, 3440, 3226, 1707, 1638, 1602, 1516 cm <sup>-1</sup> .<br>[α] <sub>D</sub> +47.6° (CH <sub>3</sub> OH, c=1.00,23°C)。 mp 142-143°C。 |
| IA-a-6     | (CD <sub>3</sub> OD) 0.97 (1H,d,J=9.9Hz), 1.16 and 1.25 (each 3H,each s), 1.55-2.43 (14H,m), 4.18 (1H,m), 5.41-5.53 (2H,m), 6.93 (1H,dd,J=0.6 and 8.7Hz), 7.68 (1H,dd,0.6 and 8.7Hz), 7.71 (1H,m), 8.01 (1H,s).<br>IR (KBr): 3436, 2621, 1637, 1600, 1557, 1520, 1434cm <sup>-1</sup> .<br>[α] <sub>D</sub> +38.9° (CH <sub>3</sub> OH, c=1.00,25°C)。                                    |
| IA-a-7     | 0.97 (1H,d,J=10.2Hz), 1.10 and 1.23 (each 3H,each s), 1.54-2.52 (14H,m), 4.32 (1H,m), 5.35-5.54 (2H,m), 6.26 (1H,d,J=8.7Hz), 6.98 (1H,dd,J=2.4 and 9.0Hz), 7.26 (1H,m), 7.58 (1H,s), 8.07 (1H,d,J=9.0Hz).<br>IR (CHCl <sub>3</sub> ): 3592, 3439, 3223, 3102, 1708, 1639, 1604, 1518cm <sup>-1</sup> .<br>[α] <sub>D</sub> +51.5° (CH <sub>3</sub> OH, c=1.01,25°C)。                     |
| IA-a-8     | 0.96 (1H,d,J=10.2Hz), 1.11 and 1.24 (each 3H,each s), 1.54-2.53 (14H,m), 4.34 (1H,m), 5.35-5.53 (2H,m), 6.31 (1H,d,J=9.0Hz), 6.79 (1H,d,J=7.5Hz), 7.25 (1H,dd,J=7.5 and 8.4Hz), 7.74 (1H,d,J=8.4Hz), 7.86 (1H,s).<br>IR (CHCl <sub>3</sub> ): 3586, 3437, 3104, 1708, 1638, 1568, 1522, 1501, 1471 cm <sup>-1</sup> . [α] <sub>D</sub> +57.1° (CH <sub>3</sub> OH, c=1.01,25°C)。         |

表 1 1

| 化合物<br>No. | 物性値  |
|------------|--|
| IA-a-9     | <p>0.98 (1H,d,J=10.2Hz), 1.12 and 1.25 (each 3H,each s), 1.54-2.51 (14H,m), 2.33 (3H,s), 4.30 (1H,m), 5.36-5.54 (2H,m), 6.17 (1H,d,J=8.7Hz), 7.15 (1H,dd,J=2.1 and 9.0Hz), 7.83 (1H,d,J=9.0Hz), 7.84 (1H,s), 8.11 (1H,d,J=2.1Hz).</p> <p>IR (CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3443, 2665, 1758, 1708, 1653, 1514cm<sup>-1</sup>.</p> <p>[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub> +47.8° (CH<sub>3</sub>OH, c=1.00,25°C)。</p>  |
| IA-a-17    | <p>NMR <math>\sigma</math> (CDCl<sub>3</sub>),300MHz</p> <p>1.00(1H,d,J=10.5Hz),1.12 and 1.23(each 3H,each s),1.50-1.66(3H,m), 1.84-2.03(4H,m),2.17-2.40(7H,m),4.33(1H,m), 5.42- 5.45(2H,m),6.16(1H,d,J=9.0Hz),7.01(1H,dd,J=2.4 and 8.7Hz),7.66(1H,d,J=8.7Hz),7.69(1H,s), 8.04(1H,d,J=2.4Hz).</p> <p>IR(CHCl<sub>3</sub>):3441,3237,3035,3009,2992,2924,2870,1708,1637,1601,1516,1436 cm<sup>-1</sup></p> <p>[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>24</sup>+14.4° (c=1.01%,CH<sub>3</sub>OH)</p> |
| IA-c-1     | <p>1.09 and 1.25(each 3H,each s),1.50(1H,d,J=9.9Hz),1.52-1.69(3H,m), 2.02- 2.30(10H,m),2.49(1H,m), 4.89(1H,dt, J=3.9 and 9.6Hz), 5.30-5.54(2H,m), 6.49(1H,d,J=9.6Hz), 7.03(1H,dd,J=2.4 and 8.7Hz), 7.67(1H,d,J=8.7Hz), 7.74(1H,s),8.00(1H,d,J=2.4Hz).</p> <p>IR(CHCl<sub>3</sub>):3464,3225,3022,3016,2924,2870,1707,1639, 1602,1519,1479,1459,1437 cm<sup>-1</sup></p> <p>[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>25</sup>-57.1° (c=1.00%,CH<sub>3</sub>OH)</p>                                   |

表 1 2

| 化合物<br>No. | 物性値   |
|------------|---|
| IA-c-2     | <p>1.08 and 1.25(each and each s), 1.49-1.62(4H,m), 1.84-2.10(5H,m), 2.14-2.30(5H,m), 2.56(1H,m), 4.89(1H,dt,J=3.3 and 9.9Hz), 5.25-5.40(2H,m), 6.50(1H,d,J=10.2Hz), 7.04(1H,dd,J=2.4 and 9.0Hz), 7.68(1H,d,J=9.0Hz), 7.69(1H,s), 8.09(1H,d,J=2.4Hz).</p> <p>IR(Nujol): 3460, 3178, 2927, 2854, 2726, 2680, 1702, 1639, 1600, 1517 <math>\text{cm}^{-1}</math> <math>[\alpha]_{\text{D}^{24}} -34.6^{\circ}</math> (c=1.01%, <math>\text{CH}_3\text{OH}</math>)</p> <p>mp 166-167°C</p>                         |
| IA-b-1     | <p>1.00 and 1.23(each and each s), 1.22-1.40(6H,m), 1.92-2.25(8H,m), 2.47(1H,m), 4.32(1H,t,J=8.6Hz), 5.26-5.50(2H,m), 6.15(1H,d,J=9.0Hz), 7.02(1H,dd,J=2.4 and 8.7Hz), 7.65(1H,d,J=8.7Hz), 7.73(1H,s), 8.07(1H,d,J=2.4Hz).</p> <p>IR(<math>\text{CHCl}_3</math>): 3423, 3223, 3033, 3016, 2925, 2870, 1707, 1638, 1601, 1436 <math>\text{cm}^{-1}</math> <math>[\alpha]_{\text{D}^{25}} -43.0^{\circ}</math> (c=1.01%, <math>\text{CH}_3\text{OH}</math>)</p>   |
| IA-d-1     | <p>1.06 and 1.23(each and each s), 1.07(1H,d,J=9.9Hz), 1.51-1.68(3H,m), 1.80-2.60(11H,m), 4.81(1H,dt,J=2.7 and 9.9Hz), 5.29-5.51(2H,m), 6.32(1H,d,J=9.6Hz), 7.02(1H,dd,J=2.4 and 9.0Hz), 7.66(1H,d,J=9.0Hz), 7.77(1H,s), 7.99(1H,d,J=2.4Hz).</p> <p>IR(<math>\text{CHCl}_3</math>): 3394, 3163, 2926, 2854, 2681, 2609, 1698, 1636, 1599, 1529, 1458, 1437 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p><math>[\alpha]_{\text{D}^{25}} +77.3^{\circ}</math> (c=1.01%, <math>\text{CH}_3\text{OH}</math>) mp 148-149°C</p> |

表 1 3

| 化合物<br>No. | 物性値  |
|------------|--|
| IA-b'-1    | 1.02(1H,d,J=10.2Hz), 1.13 and 1.24(each 3H,each s), 1.56-2.55(14H,m), 4.29(1H,m), 5.35-5.51(2H,m), 6.20(1H, d,J=9.3Hz), 7.01(1H,dd,J=2.4 and 9.0Hz), 7.65(1H,d,J=9.0Hz), 7.69(1H,s), 8.00(1H,d,J=2.4Hz)<br>IR(CHCl <sub>3</sub> ):3440,3226,1708,1637,1602,1516 cm <sup>-1</sup><br>[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -49.9° (c=1.01%,CH <sub>3</sub> OH) mp 143-144°C  |
| IB-b'-1    | 0.87 and 1.24(each 3H,each s), 1.51(1H,d,J=10.5Hz), 1.60-2.61(14H,m), 4.24(1H,m), 5.32-5.45(2H,m), 6.12(1H,d,J=9.0 Hz), 7.37-7.48(2H,m), 7.85-7.88(2H,m), 8.33(1H,d,J=7.8Hz)<br>IR(CHCl <sub>3</sub> ):3429,3067,3023,3014,2923,2871,1708,1652, 1556,1516, 1494cm <sup>-1</sup><br>[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -23.0° (c=1.00%,CH <sub>3</sub> OH)  |
| IB-b'-2    | 1.11 and 1.24(each 3H,each s), 1.50(1H,d,J=10.8Hz), 1.59-2.60(14H,m), 4.2(1H,m), 5.32-5.45(2H,m), 6.09(1H,d, J=8.4Hz), 7.16(1H,ddd,J=2.4,9.0 and 10.2Hz), 7.77(1H,dd, J=4.8 and 9.0Hz), 7.93(1H,s), 8.09(1H,dd,J=2.4 and 0.2Hz)<br>IR(CHCl <sub>3</sub> ):3429,3095,3030,3015,2923,2871,1708,1653, 1603,1566,1517,1432cm <sup>-1</sup><br>[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -22.4° (c=1.01%,CH <sub>3</sub> OH) |
| IB-b'-3    | 0.86 and 1.23(each 3H,each s), 1.49-2.58(15H,m), 4.24 (1H,m), 5.25-5.40(2H,m), 6.18(1H,d,J=9.0Hz), 7.03(1H,dd, J=2.4 and 8.7Hz), 7.66(1H,d,J=8.7Hz), 7.77(1H,s), 8.06(1H,d,J=2.4Hz).<br>IR(CHCl <sub>3</sub> ):3425,3237,3029,3021,3017,2924,2871,1707, 1637,1519,1457,1437cm <sup>-1</sup><br>[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -18.7° (c=1.00%,CH <sub>3</sub> OH)  |

表 1 4

| 化合物<br>No. | 物性値  |
|------------|--|
| IB-a'-1    | 0.91(1H,d,J=10.2Hz),1.13 and 1.25(each 3H,each s),1.60-1.88(3H,m), 2.01- 2.50(10H,m),2.79(1H,t,J=11.6Hz), 4.54(1H,m),5.31- 5.50(2H,m),6.10(1H,d,J=8.4Hz),7.37-7.48(2H,m),7.85-7.88(2H,m),8.33(1H,d,J=7.5Hz).<br>IR(CHCl <sub>3</sub> ):3429,3065,3023,3015,2923,2872,1708,1651,1556,1516,1493cm <sup>-1</sup><br>[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> +26.5° (c=1.01%,CH <sub>3</sub> OH)   |
| IB-a'-2    | 0.91(1H,d,J=10.2Hz),1.12 and 1.25(each 3H,each s),1.60-1.90(3H,m),2.01-2.50(10H,m),2.78(1H,t,J=12.2Hz), 4.52(1H,m),5.30-5.50(2H,m),6.08(1H,d,J=8.4Hz), 7.16(1H,dt,J=2.7 and 8.7Hz), 7.77(1H,dd,J=4.5 and 8.7Hz),7.91(1H,s), 8.09(1H,dd,J=2.7 and 9.9Hz).<br>IR(CHCl <sub>3</sub> ):3430,3095,3024,3015,2923,2872,1708,1652,1603,1565,1517,1433cm <sup>-1</sup><br>[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> +25.8° (c=1.00%,CH <sub>3</sub> OH)  |
| IB-a'-3    | 0.88(1H,d,J=9.9Hz),1.11 and 1.26(each 3H,each s),1.50-1.90(3H,m),2.00-2.23(8H,m),2.40-2.50(2H,m), 2.83(1H,t,J=12.0Hz), 4.55(1H,m),5.24-5.44(2H,m), 6.11(1H,d,J=9.0Hz),7.02(1H,dd,J=2.4 and 8.4Hz), 7.67(1H,d,J=8.4Hz),7.75(1H,s),8.12(1H,d,J=2.4Hz).<br>IR(CHCl <sub>3</sub> ):3425,3222,3028,3022,3015,2923,2872,1707,1637,1601,1519,1456,1437cm <sup>-1</sup><br>[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> +19.3° (c=1.00%,CH <sub>3</sub> OH) |

上記実施例で得た化合物について、以下の試験例に示す方法で試験した。

#### 実験例 1 PGD<sub>2</sub>受容体の結合実験

#### 5 試験材料及び試験方法



## (1) ヒト血小板膜画分の調製

健康人（成人男性及び女性）の静脈より 3.8 % クエン酸ナトリウムの入ったプラスチック製シリンジにて採血した血液をプラスチック製試験管に入れ、軽く転倒混和した後、室温で、1800 rpm、10 分間遠心分離し、上清の多血小板血漿[PRP (Platelet rich plasma)] を採取した。この PRP をさらに室温、2300 rpm、22 分間の遠心分離に付し、血小板を得た。得られた血小板は homogenizer (Ultra-Turrax) を用いてホモジナイズした後、4 °C、20000 rpm、10 分間遠心分離を 3 回行い、血小板膜画分を得た。膜画分は蛋白定量後、2 mg/ml とし、結合実験に供するまで -80 °C で冷凍保存した。

10 (2) PGD<sub>2</sub> 受容体の結合実験

結合反応液 (50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>) 0.2 ml に、ヒト血小板膜画分 (0.1 mg) 及び 5 nM [<sup>3</sup>H] PGD<sub>2</sub> (115 Ci/mmol) を加え、4 °C で 90 分間反応させた。反応後ガラス繊維濾紙を用いて濾過し、冷生理食塩水で数回洗浄し、濾紙に残った放射活性を測定した。特異的結合量は全結合量から非特異的結合量 (10 μM PGD<sub>2</sub> 存在下で、同様にして求めた放射活性量) を差し引いた値とした。各化合物の結合阻害活性は、化合物非存在下での結合量を 100 % とし、各化合物存在下での結合量 (%) を求めて置換曲線を作成することにより、50 % 抑制濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を算出した。結果を表 15 に示す。

20 表 15

| 化合物 No. | IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------|-----------------------|
| IA-a-2  | 3.3                   |
| IA-a-5  | 0.4                   |
| IA-a-7  | 1.3                   |
| IA-a-9  | 6.5                   |
| IA-a-11 | 0.27                  |
| IA-a-17 | 32                    |
| IA-a-18 | 1.2                   |
| IA-c-1  | 28                    |
| IA-c-2  | 1                     |
| IB-a-2  | 37                    |

試験例 2 マウス掻痒モデルにおける痒みによる引っ掻き行動の観察 : 化学物質 (コンパウンド 48/80) 刺激による引っ掻き行動回数に対する作用

コンパウンド 48/80 (肥満細胞の活性化物質) 刺激による引っ掻き行動 : C57BL  
 5 マウス (雌、8-12 週令、Charles River 社) の背部皮下に生理食塩水に溶解した  
 コンパウンド 48/80 (10 µg/site、SIGMA 社) を注射し、直後より誘発される痒  
 みによる引っ掻き行動を観察した。引っ掻き行動は、一度の動作で数回連続して  
 掻くが、一連の動作につき一回と計算し、刺激後 30 分までの回数を計数した。  
 化合物の投与 : 本発明に係る化合物 (IA-a-5) は 0.5% メチルセルロースに懸濁し、  
 10 100 または 300 mg/kg を誘発 1 時間前に経口投与した。コントロール群は 0.5% メ  
 チルセルロースを同様に投与した。結果を表 1 6 に示す。\* はコントロールとの  
 比較 (Wilcoxon test) において  $P < 0.05$  であることを示す。

表 1 6

|                                    | Mean $\pm$ S.E. (回) |
|------------------------------------|---------------------|
| コントロール (n = 10)                    | 122.2 $\pm$ 12.7    |
| Compd. (IA-a-5) 300 mg/kg (n = 10) | 81.8 $\pm$ 17.9 *   |

(Wilcoxon test,  $P < 0.05$ )

15

試験例 3 マウス掻痒モデルにおける痒みによる引っ掻き行動の観察 : 抗原刺激による引っ掻き行動回数に対する作用

C57BL マウス (雌、8-12 週令、Charles River) の毛刈りした背部皮内 (表 1  
 7) または DS-Nh マウス (雌、7-8 週令、塩野義油日ラボラトリーズ) の背部皮  
 20 内 (表 1 8) に抗 benzylpenicilloyl (BPO) IgE モノクローナル抗体を 50 µl 注射  
 し、24 時間後に抗原である BPO-Guinea pig serum albumin (BPO-GSA) を 1  
 mg/animal 静注した。引っ掻き行動は、上述した方法で抗原チャレンジから 10  
 分間 (表 1 8) または 15 分間 (表 1 7) までの回数を計数した。表 1 7 は化合  
 物を上記 1) と同様の投与方法で、また表 1 8 は生理食塩水に溶解して 30 分前

に腹腔内投与した成績を示す。＊はコントロールとの比較 (Dunnett's test) において  $P < 0.05$  であることを示し、＊＊は  $P < 0.05$  であることを示す。

表 1 7

|                                   | Mean $\pm$ S.E.(回) |
|-----------------------------------|--------------------|
| コントロール (n = 7)                    | 51.6 $\pm$ 5.3     |
| Compd. (IA-a-5) 100 mg/kg (n = 7) | 48.4 $\pm$ 12.4    |
| Compd. (IA-a-5) 300 mg/kg (n = 7) | 19.6 $\pm$ 6.5 *   |

(Dunnett's test,  $P < 0.05$ )

5

表 1 8

|   | Mean $\pm$ S.E.(回) |
|---|--------------------|
| コントロール (n = 5)                          | 47.8 $\pm$ 8.0     |
| Compd (IA-a-17)の Na 塩 100 mg/kg (n = 5) | 11.6 $\pm$ 3.0**   |
| Compd (IA-a-11)の Na 塩 100 mg/kg (n = 5) | 4.4 $\pm$ 1.9**    |
| Compd (IA-a-7)の Na 塩 100 mg/kg (n = 5)  | 29.2 $\pm$ 11.6    |
| コントロール (n = 6)                          | 52.3 $\pm$ 7.2     |
| Compd (IA-a-11)の Na 塩 10 mg/kg (n = 6)  | 43.7 $\pm$ 6.2     |
| Compd (IA-a-11)の Na 塩 30 mg/kg (n = 6)  | 40.0 $\pm$ 5.4     |
| Compd (IA-a-11)の Na 塩 100 mg/kg (n = 6) | 18.2 $\pm$ 3.3**   |

(Dunnett's test, \*\*  $P < 0.01$ )

試験例 2 より、本発明に係る化合物(IA-a-5)投与群では、肥満細胞を活性化することにより誘発される皮膚の痒みによる引っ掻き行動が、コントロール群に比べて軽減された。また試験例 3 より、本発明に係る化合物(IA-a-5)投与群では、抗原刺激により誘発される皮膚の痒みによる引っ掻き行動が、コントロール群に比べて軽減された。

これより、本発明に係る化合物がアレルギー反応またはそれに類似した反応による痒みの予防または治療薬として有用であり、痒みを伴う疾患、例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アトピー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎などの予防剤または治療剤として期待でき、更に痒みに伴う行動、例えば、引っ掻き行動、殴打などにより、二次的に発生する疾患、例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害などの予防剤または治療剤としても期待できる。

製剤例 1 錠剤

|                   |                |
|-------------------|----------------|
| 化合物 (I A - a - 5) | 40.0 mg        |
| ヒドロキシプロピルセルロース    | 3.6 mg         |
| ステアリン酸マグネシウム      | 0.4 mg         |
| 5 トウモロコシデンプン      | 18.0 mg        |
| 乳糖                | <u>58.0 mg</u> |
| 合計                | 120.0 mg       |

製剤例 2 軟膏

|                      |               |
|----------------------|---------------|
| 10 化合物 (I A - a - 5) | 0.1 g         |
| 流動パラフィン              | 1.5 g         |
| 白色ワセリン               | <u>18.4 g</u> |
| 合計                   | 20.0 g        |

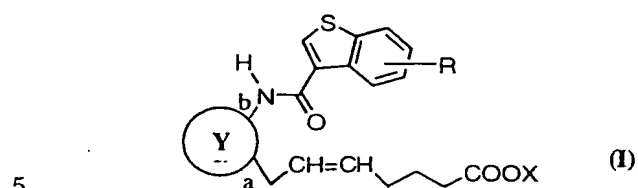
## 15 産業上の利用可能性

以上の試験例から明らかなように、本発明に係る化合物は痒みの予防作用または治療作用を示す。従って、本発明に係る化合物は痒みの予防剤または治療剤として有用であり、痒みを伴う疾患、例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎などの予防剤または治療剤として期待できる。更に、痒みに伴う行動、例えば、引っ掻き行動、殴打などにより、二次的に発生する疾患、例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害などの予防剤または治療剤としても期待できる。

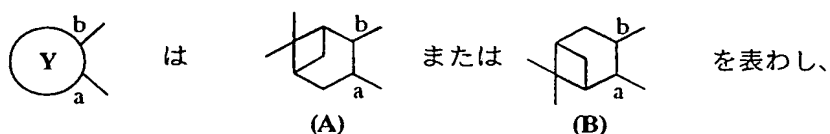
## 請求の範囲

1. PGD<sub>2</sub>拮抗剤を含有する痒みの予防剤または治療剤。

2. 式(I) :



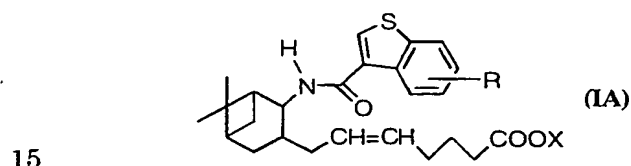
(式中、



10 Rは水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アシルオキシまたは置換されていてもよいアリールスルホニルオキシを表わし、Xは水素またはアルキルを表わし、 $\alpha$ 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する痒みの予防剤または治療剤

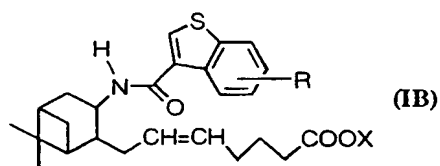
3. 式(IA) :



(式中、RおよびXは前記と同意義であり、 $\alpha$ 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物である請求項2記載の痒みの予防剤または治療剤。

20 4. 式(IB) :

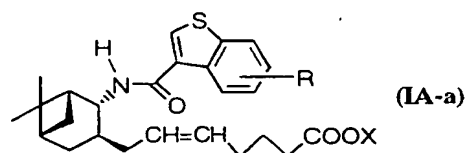


(式中、R および X は前記と同意義であり、 $\alpha$  鎖の二重結合は E 配置または Z 配置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物である

5 請求項 2 記載の痒みの予防剤または治療剤。

5. 式 (IA-a) :



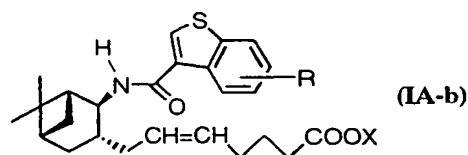
(式中、R および X は前記と同意義であり、 $\alpha$  鎖の二重結合は E 配置または Z 配

10 置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物である

請求項 2 記載の痒みの予防剤または治療剤。

6. 式 (IA-b) :

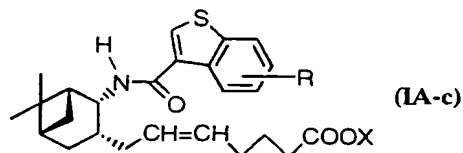


(式中、R および X は前記と同意義であり、 $\alpha$  鎖の二重結合は E 配置または Z 配置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物である

請求項 2 記載の痒みの予防剤または治療剤。

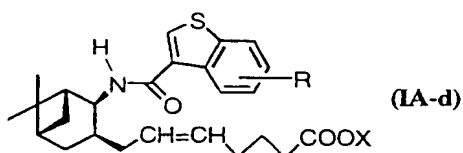
20 7. 式 (IA-c) :



(式中、R および X は前記と同意義であり、 $\alpha$  鎖の二重結合は E 配置または Z 配置を表わす)

- 5    示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物である請求項 2 記載の痒みの予防剤または治療剤。

8.    式 (IA-d) :

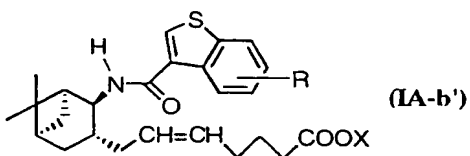


- 10    (式中、R および X は前記と同意義であり、 $\alpha$  鎖の二重結合は E 配置または Z 配置を表わす)

示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物である請求項 2 記載の痒みの予防剤または治療剤。

9.    式 (IA-b') :

15

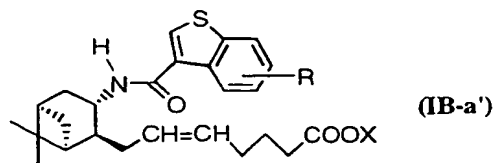


(式中、R および X は前記と同意義であり、 $\alpha$  鎖の二重結合は E 配置または Z 配置を表わす)

示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物である

- 20    請求項 2 記載の痒みの予防剤または治療剤。

10. 式 (IB-a') :

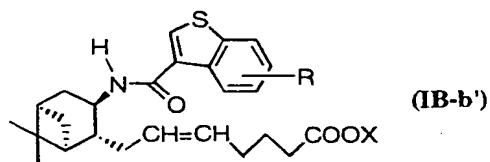


(式中、R および X は前記と同意義であり、 $\alpha$  鎖の二重結合は E 配置または Z 配

5 置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物である  
請求項 2 記載の痒みの予防剤または治療剤。

11. 式 (IB-b') :



(式中、R および X は前記と同意義であり、 $\alpha$  鎖の二重結合は E 配置または Z 配  
置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物である  
請求項 2 記載の痒みの予防剤または治療剤。

15 12.  $\alpha$  鎖の二重結合が E 配置である請求項 2 ~ 11 のいずれかに記載の化合  
物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する痒みの予防  
剤または治療剤。

13.  $\alpha$  鎖の二重結合が Z 配置である請求項 2 ~ 11 のいずれかに記載の化合  
物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する痒みの予防  
20 剤または治療剤。

14. R が水素、メチル、メトキシ、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アセトキシ  
またはフェニルスルホニルオキシであり、X が水素である請求項 2 ~ 13 のいづ

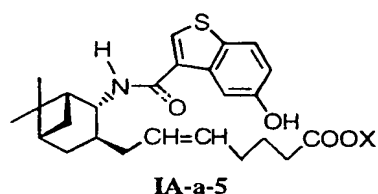


れかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する痒みの予防剤または治療剤。

15. Rがヒドロキシであり、Xが水素である請求項2～13のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する痒

5 みの予防剤または治療剤。

16. 式 (IA-a-5) :



で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物である請求項2記載の痒みの予防剤または治療剤。

10 17. 痒みが抗原により誘発されるものである請求項1～16のいずれかに記載の痒みの予防剤または治療剤。

18. 痒みがアトピー性皮膚炎に由来するものである請求項1～16のいずれかに記載の痒みの予防剤または治療剤。

15 19. 痒みが蕁麻疹に由来するものである請求項1～16のいずれかに記載の痒みの予防剤または治療剤。

20. 痒みがアレルギー性結膜炎に由来するものである請求項1～16のいずれかに記載の痒みの予防剤または治療剤。

21. 痒みがアレルギー性鼻炎に由来するものである請求項1～16のいずれかに記載の痒みの予防剤または治療剤。

20 22. 痒みが接触性皮膚炎に由来するものである請求項1～16のいずれかに記載の痒みの予防剤または治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP99/02820

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int.Cl <sup>6</sup> A61K45/00, 31/38 // C07D333/68  |  |  |
|---|--|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int.Cl <sup>6</sup> A61K45/00, 31/38 // C07D333/68  |  |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |  |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)  |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |  |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.  |
| Y   | WO, 97/00853, A1 (Shionogi & Co., Ltd.),<br>9 January, 1997 (09. 01. 97),<br>Claims ; abstract ; page 1, line 12 to page 13,<br>line 9 ; page 17, lines 7 to 13 ; pages 74, 82, 91<br>& EP, 837052, A1 | 1-22   |
| Y   | JP, 3-204815, A (Baker Cummins Dermatologicals,<br>Inc.),<br>6 September, 1991 (06. 09. 91),<br>Reference as a whole<br>& US, 4923875, A & EP, 409392, A2  | 1-22   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.   |  |  |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |  |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>27 July, 1999 (27. 07. 99)   |  | Date of mailing of the international search report<br>10 August, 1999 (10. 08. 99) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office  |  | Authorized officer   |
| Facsimile No.   |  | Telephone No.  |

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/02820

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K45/00, 31/38//C07D333/68

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K45/00, 31/38//C07D333/68

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| Y               | WO, 97/00853, A1 (塩野義製薬株式会社) 09.<br>1月. 1997 (09. 01. 97) 請求の範囲、要約、第1ペー<br>ジ第12行-第13ページ第9行、第17ページ第7-13行、第<br>74ページ、第82ページ、第91ページ<br>& EP, 837052, A1 | 1-22             |
| Y               | J P, 3-204815, A (ベーカー カミンズ ターマトロジ<br>カルズ インコーポレイテッド) 06. 9月. 1991 (06.<br>09. 91) 文献全体<br>& US, 4923875, A & EP, 409392, A2                         | 1-22             |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 07. 99

国際調査報告の発送日

10.08.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

浜野下 浩一 印

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452